

## THESIS / THÈSE

### DOCTEUR EN SCIENCES

#### Synthèses diastéréo- et énantiosélectives d'acides cis-vinyl cyclopropane carboxyliques

Kremer, Adrian

*Award date:*  
2009

*Awarding institution:*  
Université de Namur

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



FUNDP  
Facultés des Sciences  
Département de Chimie  
Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse

# Synthèses diastéréo- et énantiosélectives d'acides *cis*-vinyl cyclopropane carboxyliques

Dissertation présentée par  
**Adrian Kremer**  
En vue de l'obtention du grade  
de Docteur en Sciences

2009



FUNDP  
Facultés des Sciences  
Département de Chimie  
Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse

# Synthèses diastéréo- et énantiosélectives d'acides *cis*-vinyl cyclopropane carboxyliques

Composition du jury :

Prof. A. Krief (Promoteur)  
Prof. G. Mehta (Indian Institute of Science, Bangalore)  
Prof. P. Knochel (Ludwig-Maximilians-Universität, Munich)  
Prof. B.-L. Su (F.U.N.D.P., Namur)  
Prof. D. Bonifazi (F.U.N.D.P., Namur)

Dissertation présentée par  
**Adrian Kremer**  
En vue de l'obtention du grade  
de Docteur en Sciences

2009



Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix  
Facultés des Sciences  
61, rue de Bruxelles, B-5000 Namur, Belgique

## Synthèses diastéréo- et énantiosélectives d'acides *cis*-vinyl cyclopropane carboxyliques

par Adrian Kremer

### Résumé :

Ce travail nous a permis de proposer de nouvelles voies de synthèses diastéréo- et énantiosélectives d'acide *cis*-chrysanthémique au départ de la diméthyle dimédone. La première approche implique la désymétrisation de la 3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione tandis que la seconde tire partie de la réduction énantiosélective de la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohex-3-énone et l'addition stéréosélective sur la double liaison de l'alcool qui en résulte de réactifs permettant de transférer sur ses carbones 3 et 4 deux groupes partants. Ceux-ci permettent d'accéder au squelette du 3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexane qui fixe la stéréochimie *cis* sur le cyclopropane et de permettre la destruction du cycle à 5-carbones pour générer le motif d'acide vinyl cyclopropane carboxylique.

Nos travaux nous ont amenés à utiliser la réaction tandem de *scission* selon Haller-Bauer et de *fragmentation* de Grob sur des composés cétoniques possédant un groupe partant en beta permettant de former conjointement les entités carboxylate et vinylique sur le cyclopropane.

Nous avons ainsi montré que l'hydroxyde de potassium aqueux possède une réactivité différente de celle de l'hydroxyde de potassium anhydre ("réactif de Gassman") et nous avons mis à profit cette observation pour proposer une solution originale à des problèmes de reproductibilité de réactions décrites précédemment par notre laboratoire.

Nous avons finalement montré que l'hydroxyde de potassium anhydre pouvait jouer le rôle de nucléophile ou de base en fonction du contexte et qu'il était même possible de lui faire jouer ces deux rôles séquentiellement.

### Abstract :

This work permitted us to propose new diastereo- enantioselective synthesis of *cis*-chrysanthemic acid starting from dimethyl dimedone. The first one involves the desymmetrization of the 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione while the second one takes advantage of the enantioselective reduction of the 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enone and the stereoselective addition on the double bond of the resulting alcohol of reagents allowing the transfer of two leaving groups on the C-3 and C-4 carbons. These allow producing the skeleton of the 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane leading to the *cis* stereochemistry on the cyclopropane ring and the destruction of the 5-members ring producing the vinyl cyclopropane carboxylic moiety.

During this work we have used the Haller-Bauer type *fission* and Grob *fragmentation* tandem reaction on ketones bearing a good leaving group in beta position allowing the concomitant formation of the carboxylate and vinylic moieties on the cyclopropane ring.

We have also demonstrated that wet potassium hydroxide in dimethyl sulfoxide behaves differently than dry potassium hydroxide ("Gassman's reagent") and we have taken advantage of this fact to propose an original solution to reproductibility problems of reactions previously described in our laboratory.

Finally, we have shown that anhydrous KOH can act as a nucleophile as well as a base depending on the context and that this reagent can even act as both sequentially.

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer mes remerciements les plus sincères et toute ma reconnaissance à Monsieur le Professeur A. Krief pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire mais également pour avoir cru en moi, m'avoir guidé, conseillé, dirigé et inculqué la rigueur de la recherche scientifique tout au long de cette thèse de doctorat.

Je voudrais remercier Messieurs les Professeurs G. Metha, P. Knochel, B.-L. Su et D. Bonifazi pour avoir accepté d'examiner ce travail et de participer au jury.

Ces remerciements s'adressent plus particulièrement au Prof. D. Bonifazi qui m'a accepté au sein de son laboratoire pour poursuivre ma formation.

Je voudrais également remercier Monsieur Alain Burlet, pour son aide technique ainsi que sa bonne humeur quotidienne tout au long de mon séjour au laboratoire.

J'adresse un remerciement tout particulier à Madame Bernadette Norberg pour l'enregistrement des structures diffractées par rayons X. C'est un plaisir de pouvoir travailler avec des personnes aussi compétentes et dévouées. Je ne peux que lui en être reconnaissant pour sa disponibilité ainsi que son efficacité.

Un grand merci également aux membres du laboratoire que j'ai eu l'occasion de côtoyer tout au long de ces années qui ont permis que les journées à la paillasse passent encore plus vite que ce qu'elles ne devraient.

Je remercie tout particulièrement les membres de l'ancien labo 3 (les Chevelus et Diane) et je voue une grande reconnaissance à ma "maman", n Caco, sans qui je ne serais pas là où j'en suis actuellement.

Je souhaiterais également mentionner les personnes qui par leur geste ou leur présence ont marqué significativement mes années de thèse : Raf et Caro, Noan et Vi, Gaëtan et Isa, Catherine et Antoine, Biloulou, Cec et Alex, Gilda et Cédric.

Je voue une très grande reconnaissance à mes parents et à mes sœurs, sans qui je n'aurais pu vivre l'expérience très enrichissante qu'est la vie universitaire et qui m'ont permis de réaliser mes objectifs et d'arriver là où j'en suis aujourd'hui.

Mais mes remerciements vont surtout à ma très chère et tendre épouse Audrey qui m'a toujours soutenu, compris et guidé tout au long de ces années partageant aussi bien les joies que les moments pénibles. Sans oublié mon plus grand fan qui chaque jour m'apporte son rayon de bonheur, Elliot.

Je ne pourrais terminer ces remerciements sans dédier cette thèse au Docteur Willy Dumont, dont la porte du bureau me fut toujours ouverte pour discuter et partager ses connaissances. Le côtoyer, et plus particulièrement lors de ces longues journées de travaux pratiques, m'a permis de m'aguerrir dans la tâche d'assistant et il n'a jamais été avare de partager son expérience, sa connaissance mais surtout son amour du didactique. J'aurai été particulièrement fier de pouvoir lui présenter cette thèse.

## **Abréviations et symboles**

APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
aq.	Aqueux
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
c	Concentration
cat.	Quantité catalytique
$\delta$	Déplacement chimique (en ppm)
d	Doublet
DMAP	4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DRX	Diffraction des rayons X
éq.	Equivalent
e.d.	Excès diastéréoisomérique
e.e.	Excès énantiomérique
Et	Ethyle
Et <sub>2</sub> O	Diéthyle éther
eV	Électron-volt
g	gramme
GC	Gaz chromatography
h	Heure
HPLC	High performance liquid chromatography
Hz	Hertz
IR	Infra-rouge
LDA	Diisopropylamidure de lithium
M <sup>+</sup>	Ion moléculaire
m/e	Rapport masse/charge
maj	Majoritaire
Me	Méthyle
MeOH	Méthanol
mg	Milligramme
min	Minute
ml	Millilitre
mmol	Millimole
mult.	Multiplet
PCC	Chlorochromate de pyridinium
quant.	Quantitatif
Rdt.	Rendement
réf.	Référence
R <sub>f</sub>	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
THF	Tétrahydrofurane
TLC	Thin layer chromatography
rt	Rétention time

Ce travail de thèse a donné lieu aux publications et communications suivantes :

### Publications :

- Fragmentation of 4-sulfonylbicyclo[3.1.0]hexan-2-ones as the key step in the enantioselective synthesis of (1*R*)-*cis*-chrysanthemic acid involving desymmetrization of 3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione.

Krief, A.; Kremer, A. *Synlett* **2007**, 4, 607-610.

- Diastereoselective epoxidation of compound bearing a cyclohex-3-enol moiety: application to the enantioselective synthesis of (1*R*)-*trans*-chrysanthemic acid and (1*R*)-*cis*-deltametrinic acid.

Krief, A.; Jeanmart, S.; Kremer, A. *Heterocycles* **2008**, 76, 1075-1079.

- Selected regiocontrolled transformations applied to the synthesis of (1*S*)-*cis*-chrysanthemic acid from (1*S*)-3,4-epoxy-2,2,5,5-tetramethylcyclohexanol.

Krief, A.; Gondala, H. Y.; Kremer, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4753-4755.

- Diastereoselective bromination of compounds bearing a cyclohex-3-enol moiety: application to the enantioselective synthesis of (1*R*)-*cis*-deltametrinic acid.

Krief, A. Jeanmart, A., Kremer, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9795-9797.

- Inspired by flowers: Synthetic routes to scalemic deltamethrinic acid.

Krief, A.; Jeanmart, S.; Kremer, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2555-2575.

- Novel synthesis of (*d,l*)-*cis*-chrysanthemic acid involving  $\alpha,\alpha'$ -dibromination of 2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione: application to the enantioselective synthesis of (1*R*)-*cis*-chrysanthemic acid.

Krief, A.; Dumont, W.; Kremer, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2398-2401.

### Communication orale :

- “Diastereo- and enantioselective synthesis and reactivity of bicycle[3.1.0]hexan-2-ones bearing on C3 an halogen or a pseudo halogen”, 11th **SIGMA-ALDRICH** Organic Synthesis Meeting, Sol Cress – Spa, 2007.

### Communications par affiche :

- 9th Belgian Organic Synthesis Symposium (Namur, 2002)
- 6th Sigma-Aldrich Symposium (Spa, 2002)



- Journée d'information et de rencontres scientifiques (Eli Lilly, Mont-St-Guibert, 2003)
- The First Lilly European Distinguished Lectureship (Prof. R. Noyori, Hydrogenation Reaction) (Namur, FUNDP, 2003)
- 7th Sigma-Aldrich Symposium (Spa, 2003)
- 10th Belgian Organic Synthesis Symposium (Louvain-La-Neuve, 2004)
- The Second Lilly European Distinguished Lectureship (Prof. Jack E. Baldwin, Oxford University : Synthesis and Biosynthesis of Antibiotics) (Namur, FUNDP, 2004)
- 8th SFB-Symposium, "Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods" (Research Center Julich, October 2004)
- 8th Sigma-Aldrich Symposium (Spa, Belgium, 2005)
- Journée Franco-Tunisiennes de Chimie Organique (September 2006, Hammamet, Tunisia)

---

# Table des matières

---

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Introduction générale .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Synthèses d'acide <i>cis</i>-chrysanthémique au départ des tétraméthyl-cyclohexanediones.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2.1. Synthèses racémiques .....</b>	<b>5</b>
1.2.1.1. Au départ des de la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexan-1,3-dione.....	6
1.2.1.1.1. Impliquant la 3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione.....	6
1.2.1.1.1.1. Impliquant la 4-hydroxy-3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one .....	6
1.2.1.1.1.2. Impliquant la fragmentation de la 3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4- dione 6	6
1.2.1.1.2. Impliquant la 2,2,5,5-tétraméthyl-3-cyclohexènone.....	7
1.2.1.2. Au départ de la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexan-1,4-dione.....	8
<b>1.2.2. Synthèses énantiosélectives .....</b>	<b>9</b>
1.2.2.1. Au départ de la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexa-1,3-dione.....	9
1.2.2.2. Au départ de la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexa-1,4-dione.....	9
<b>1.2.3. Autres voies d'accès à la 4-<i>exo</i>-hydroxy-3,3,6,6-tétraméthyl- bicyclo[3.1.0]hexan-2-one .....</b>	<b>10</b>
<b>1.3. Synthèses industrielles de la deltaméthrine 1c .....</b>	<b>11</b>
<b>1.3.1. Par isomérisation de l'acide (1<i>S</i>)-<i>trans</i>-chrysanthémique .....</b>	<b>11</b>
<b>1.3.2. Au départ du (<i>d</i>)-<math>\Delta^3</math>-carène 40 .....</b>	<b>12</b>
1.3.2.1. Stratégies .....	12
1.3.2.2. Application .....	13
<b>1.4. Autres synthèses.....</b>	<b>14</b>
<b>1.4.1. Par formation des liaisons a-b et c-b .....</b>	<b>14</b>
1.4.1.1. Synthèse totale au départ des fumarate et maléate .....	14
1.4.1.1.1. Par résolution d'un mélange racémique.....	14
1.4.1.1.2. Par induction asymétrique .....	16
1.4.1.2. Synthèse totale au départ du bromobenzène .....	16
1.4.1.3. Hémi-synthèses.....	17
1.4.1.3.1. Au départ du D-mannitol.....	17
1.4.1.3.2. Au départ de l'acide ( <i>R,R</i> )-tartarique .....	18
1.4.1.3.3. Au départ du L-( <i>S</i> )- <i>t</i> -leucinol .....	19
<b>1.4.2. Par formation des liaisons a-c et b-c.....</b>	<b>20</b>

1.4.2.1. Synthèse totale au départ du 3-méthyl-2-butèn-1-ol et du dicétène au moyen d'un catalyseur chiral .....	20
<b>1.4.3. Par formation de la liaison a-c .....</b>	<b>21</b>
1.4.3.1. Synthèse totale par réarrangement de Favorskii de la 2-chloro-3,3-diméthyl-2-(2,2,2-tribromo-éthyl)-cyclobutanone et résolution d'un mélange racémique .....	21
<b>2. Désymétrisation de la 3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1. Introduction.....</b>	<b>23</b>
<b>2.2. Synthèse d'acide <i>cis</i>-chrysanthémique scalémique au départ de la 3,3,6,6-tétraméthyl-1-triméthylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione.....</b>	<b>24</b>
2.2.1. Synthèse énantiosélective de la 3,3,6,6-tétraméthyl-1-triméthylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione.....	24
2.2.2. Synthèse d'acide <i>cis</i> -chrysanthémique scalémique au départ de la 4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tétraméthyl-1-triméthylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one .....	25
<b>2.3. Fragmentation des sulfonates <i>exo</i> dérivés de la 4-hydroxy-3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one .....</b>	<b>26</b>
2.3.1. Modifications des conditions originales.....	26
2.3.2. Modifications structurales des sulfonates .....	28
<b>2.3.3. Utilisation du "réactif de Gassman" .....</b>	<b>29</b>
2.3.3.1. Etat de la littérature .....	29
2.3.3.2. Application aux céto-mésylates <i>exo</i> <b>16<sub>exo</sub></b> , <b>110<sub>exo</sub></b> , <b>113a</b> et <b>113b</b> .....	31
2.3.3.3. Généralisation aux bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones portant en β un bon groupe partant.....	33
2.3.3.3.1. Dérivés possédant deux méthyles au niveau du cyclopropane.....	33
2.3.3.3.2. Dérivés possédant un ou pas de méthyle au niveau du cyclopropane .....	35
<b>2.4. Synthèse d'acide <i>cis</i>-chrysanthémique scalémique au départ de la 4-<i>exo</i>-hydroxy-3,3,6,6-tétraméthyl-1-triméthylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one au moyen du réactif de Gassman .....</b>	<b>37</b>
<b>2.5. Synthèse scalémique d'acide <i>cis</i>-chrysanthémique impliquant la 4,6-dibromo-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexane-1,3-dione .....</b>	<b>38</b>
2.5.1. Stratégie .....	38

2.5.2.	Résultats préliminaires.....	39
2.5.3.	Réactivité de la <i>trans</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexane-1,3-dione vis-à-vis des bases .....	40
2.5.3.1.	Réactivité vis-à-vis des bases potassiques et sodiques .....	41
2.5.3.2.	Réactivité vis-à-vis des bases lithiées .....	43
2.5.3.3.	Cyclisation énantiosélective .....	44
3.	Addition diastéréosélective sur la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohex-3-énol.....	47
3.1.	Stratégie .....	47
3.2.	Résultats préliminaires.....	48
3.3.	Etude de l'addition diastéréosélective de brome .....	48
3.3.1.	Résultats.....	48
3.3.2.	Rationalisation.....	49
3.4.	Etude de l'addition diastéréosélective d'acide hypobromeux (HOBr).....	50
3.4.1.	Stratégie .....	50
3.4.2.	Résultats.....	52
3.5.	Conclusion .....	54
4.	Epoxydation diastéréosélective de la (1 <i>S</i> )-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohex-3-énol.....	55
4.1.	Synthèse des acides (1 <i>R</i> )- et (1 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthémiques.....	55
4.1.1.	Stratégie .....	55
4.1.2.	Synthèse énantiosélective .....	56
4.1.2.1.	Ouverture de l'époxyde de la 2,2,5,5-tétraméthyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one .....	56
4.1.2.2.	Epoxydation diastéréosélective de la (1 <i>S</i> )-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohex-3-énol .....	57
4.1.2.3.	Synthèse des acides (1 <i>R</i> )- et (1 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthémiques .....	58
4.2.	Synthèse de l'acide (1 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthémique par carbocyclisation sélective de la (4 <i>S</i> )-chloro-(3 <i>S</i> )-hydroxy-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexanone .....	59
4.2.1.	Stratégie .....	59
4.2.2.	Carbocyclisation sélective .....	61

4.2.2.1.	Au départ de la 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexanone	61
4.2.2.2.	Au départ d'un mélange de 4-chloro-3-hydroxy- et de 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexanones	62
<b>4.2.3.</b>	<b>Synthèse asymétrique</b>	<b>63</b>
<b>4.3.</b>	<b>Synthèse de l'acide (1<i>S</i>)-cis-chrysanthémique par ouverture régiosélective du (1<i>S</i>,3<i>S</i>,6<i>R</i>)-2,2,5,5-tétraméthyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol</b>	<b>64</b>
4.3.1.	Stratégie	64
4.3.2.	Ouverture régiosélective du 2,2,5,5-tétraméthyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol	64
4.3.3.	Oxydation régiosélective du 4-bromo-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexane-1,3-diol	65
4.3.4.	Synthèse de l'acide (1 <i>S</i> )-cis-chrysanthémique	66
<b>5.</b>	<b>Réaction tandem de cyclisation- fragmentation</b>	<b>68</b>
<b>5.1.</b>	<b>Introduction</b>	<b>68</b>
<b>5.2.</b>	<b>Utilisation d'hydroxyde humide</b>	<b>68</b>
5.2.1.	Présentation des faits expérimentaux	68
5.2.2.	Rationalisation	70
<b>5.3.</b>	<b>Utilisation d'hydroxyde de potassium anhydre</b>	<b>71</b>
5.3.1.	Présentation des résultats	71
<b>6.</b>	<b>Spectroscopie</b>	<b>73</b>
6.1.	Bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones	73
6.2.	Cyclohexanones 3,4-disubstituées	75
6.3.	Cyclohexanols 3,4-disubstitués	76
<b>7.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>77</b>
<b>8.</b>	<b>Experimental part</b>	<b>79</b>
<b>8.1.</b>	<b>General experimental techniques</b>	<b>79</b>
8.1.1.	Description of analytical techniques	79
8.1.1.1.	NMR spectroscopy	79
8.1.1.2.	Infrared spectroscopy	79
8.1.1.3.	Mass spectroscopy	79
8.1.1.4.	Elemental analysis	79
8.1.1.5.	X-ray diffraction	80

8.1.1.6.	Gas chromatography .....	80
8.1.1.7.	Further Analysis.....	80
8.1.1.8.	Purifications techniques .....	80
<b>8.1.2.</b>	<b>General experimental proceedings .....</b>	<b>81</b>
8.1.2.1.	Solvents and reagents.....	81
<b>8.2.</b>	<b>Description of experimental procedures .....</b>	<b>81</b>
<b>8.2.1.</b>	<b>Synthesis of starting materials .....</b>	<b>81</b>
8.2.1.1.	Synthesis of bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-diones and derivatives .....	81
8.2.1.1.1.	Synthesis of 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione <b>14</b> and derivatives .....	81
8.2.1.1.1.1.	Synthesis of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-dione <b>8</b> (2,2-dimethyldimedone).....	81
8.2.1.1.1.2.	Synthesis of 4-bromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>9</b> .....	82
8.2.1.1.1.3.	Synthesis of 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione <b>14</b> .....	83
8.2.1.1.1.4.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>15<sub>exo</sub></b> .....	84
8.2.1.1.1.5.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> .....	84
8.2.1.1.1.6.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>110<sub>exo</sub></b> .....	85
8.2.1.1.1.7.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>113a</b> .....	86
8.2.1.1.1.8.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>113b</b> at room temperature .....	87
8.2.1.1.1.9.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>113b</b> at reflux .....	88
8.2.1.1.2.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3, <i>syn</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>15a<sub>exo</sub></b> and corresponding mesylate <b>118a</b> .....	88
8.2.1.1.2.1.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3, <i>syn</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>15a<sub>exo</sub></b> .....	89
8.2.1.1.2.2.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3, <i>syn</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16a<sub>exo</sub></b> .....	89
8.2.1.1.3.	Synthesis of 3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione <b>14b</b> and derivatives .....	90
8.2.1.1.3.1.	Synthesis of 5-methyl-cyclohexane-1,3-dione .....	90
8.2.1.1.3.2.	Synthesis of 2,2,5-trimethylcyclohexane-1,3-dione .....	91
8.2.1.1.3.3.	Synthesis of 4-bromo-2,2,5-trimethylcyclohexane-1,3-dione .....	92
8.2.1.1.3.4.	Synthesis of 3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione <b>14b</b> .....	92
8.2.1.1.3.5.	Synthesis of 4- <i>endo</i> -hydroxy-3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>15b<sub>endo</sub></b> .....	93
8.2.1.1.3.6.	Synthesis of 4- <i>endo</i> -mesyloxy-3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-endo</sub></b> .....	94
8.2.1.1.3.7.	Synthesis of the mixture of the 3 stereoisomers of 3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-diol .....	95
8.2.1.1.3.8.	Synthesis of 3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane- <i>exo</i> -2, <i>exo</i> -4-diacetate <b>28b</b> .....	95
8.2.1.1.3.9.	Synthesis of 3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane- <i>exo</i> -2, <i>exo</i> -4-diol .....	96
8.2.1.1.3.10.	Synthesis of <i>exo</i> -4-acetoxy-3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan- <i>exo</i> -2-ol <b>29b</b> .....	97
8.2.1.1.3.11.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>15b<sub>exo</sub></b> .....	97

8.2.1.1.3.12.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-exo</sub></b>	98
8.2.1.1.4.	Synthesis of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione <b>14c</b> and derivatives	99
8.2.1.1.4.1.	Synthesis of 2,2-dimethylcyclohexane-1,3-dione .....	99
8.2.1.1.4.2.	Synthesis of 4-bromo-2,2-dimethylcyclohexane-1,3-dione .....	100
8.2.1.1.4.3.	Synthesis of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione <b>14c</b> .....	100
8.2.1.1.4.4.	Synthesis of 4- <i>endo</i> -hydroxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>15c<sub>endo</sub></b>	101
8.2.1.1.4.5.	Synthesis of 4- <i>endo</i> -mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118<sub>Ms-endo</sub></b>	102
8.2.1.1.4.6.	Synthesis of the mixture of the 3 stereoisomers of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-diol .....	103
8.2.1.1.4.7.	Synthesis of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane- <i>exo</i> -2, <i>exo</i> -4-diacetate <b>28c</b> .....	103
8.2.1.1.4.8.	Synthesis of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane- <i>exo</i> -2, <i>exo</i> -4-diol .....	104
8.2.1.1.4.9.	Synthesis of <i>exo</i> -4-acetoxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan- <i>exo</i> -2-ol <b>29c</b> .....	105
8.2.1.1.4.10.	Synthesis of <i>exo</i> -4-acetoxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one .....	106
8.2.1.1.4.11.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>15c<sub>exo</sub></b> .....	106
8.2.1.1.4.12.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118c<sub>Ms-exo</sub></b>	107
8.2.1.2.	Synthesis of 4-halogeno-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones .....	108
8.2.1.2.1.	Synthesis of 4-halogeno-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones .	108
8.2.1.2.1.1.	Synthesis of <i>p</i> -toluenesulfonylhydrazine .....	108
8.2.1.2.1.2.	Synthesis of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enone <b>11</b> .....	108
8.2.1.2.1.3.	Synthesis of 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>12</b> .....	109
8.2.1.2.1.4.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>22<sub>Br-exo</sub></b>	110
8.2.1.2.1.5.	Synthesis of 3,4-dichloro-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>162</b> .....	111
8.2.1.2.1.6.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>22<sub>Cl-exo</sub></b>	111
8.2.1.2.1.7.	Synthesis of 4- <i>endo</i> -chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>22<sub>Cl-endo</sub></b>	112
8.2.1.2.2.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3,6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones <b>118a<sub>Br-exo</sub></b> and <b>118b<sub>Br-exo</sub></b> .....	113
8.2.1.2.2.1.	Synthesis of 6,6,9-trimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-one .....	113
8.2.1.2.2.2.	Synthesis of 6,6,9-trimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene .....	114
8.2.1.2.2.3.	Synthesis of 2,2,5-trimethyl-cyclohex-3-enone .....	114
8.2.1.2.2.4.	Synthesis of 3,4-dibromo-2,2- <i>trans</i> -5-trimethyl-cyclohexanone <b>161b</b> .....	115
8.2.1.2.2.5.	Synthesis of a mixture of 3,4-dibromo-2,2,5-trimethyl-cyclohexanones <b>161a</b> and <b>161b</b>	116
8.2.1.2.2.6.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Br-exo</sub></b>	117
8.2.1.2.2.7.	Synthesis of a mixture of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3,6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones <b>118a<sub>Br-exo</sub></b> and <b>118b<sub>Br-exo</sub></b> .....	118
8.2.1.2.3.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118c<sub>Br-exo</sub></b>	118
8.2.1.2.3.1.	Synthesis of 6,6-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-one .....	118
8.2.1.2.3.2.	Synthesis of 6,6-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene .....	119
8.2.1.2.3.3.	Synthesis of 2,2-dimethyl-cyclohex-3-enone .....	120
8.2.1.2.3.4.	Synthesis of 3,4-dibromo-2,2-dimethyl-cyclohexanone <b>161c</b> .....	120
8.2.1.2.3.5.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118c<sub>Br-exo</sub></b>	121

## 8.2.2. Desymmetrization of the 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione ..... 122

8.2.2.1.	Synthesis of scalemic <i>cis</i> -chrysanthémique acid from 3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione.....	122
8.2.2.1.1.	Synthesis of 3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione ( <b>rac</b> )- <b>106</b> .....	122
8.2.2.1.2.	Synthesis of (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione ( <b>S</b> )- <b>106</b> .....	123
8.2.2.1.3.	Synthesis of 1-benzoyl-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione ( <b>rac</b> )- <b>107</b> .....	124
8.2.2.1.4.	Synthesis of (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1-benzoyl-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione ( <b>R</b> )- <b>107</b> .....	124
8.2.2.1.5.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>rac</b> )- <b>108</b> .....	125
8.2.2.1.6.	Synthesis of 4- <i>exo</i> -nitro-benzoic acid 3,3,6,6-tetramethyl-4-oxo-5-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl ester ( <b>rac</b> )- <b>109</b> .....	126
8.2.2.1.7.	Synthesis of (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S,S</b> )- <b>108</b> .....	128
8.2.2.1.8.	Synthesis of (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S</b> )- <b>15<sub>exo</sub></b> .....	129
8.2.2.1.9.	Synthesis of (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S</b> )- <b>16<sub>exo</sub></b> .....	129
8.2.2.1.10.	Fragmentation of (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S</b> )- <b>16<sub>exo</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture ( <b>general procedure A</b> ).....	130
8.2.2.2.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-, 4- <i>exo</i> -tosyloxy- and 4- <i>exo</i> -bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones <b>16<sub>exo</sub></b> , <b>110<sub>exo</sub></b> and <b>22<sub>Br-exo</sub></b> using potassium hydroxide in original conditions.....	130
8.2.2.2.1.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> .....	130
8.2.2.2.2.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>110<sub>exo</sub></b> .....	131
8.2.2.2.3.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>22<sub>Br-exo</sub></b> .....	131
8.2.2.3.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy- and 4- <i>exo</i> -tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones <b>16<sub>exo</sub></b> and <b>110<sub>exo</sub></b> using modified original conditions.....	131
8.2.2.3.1.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C (0.4 M).....	131
8.2.2.3.2.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 40 °C.....	131
8.2.2.3.3.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (1-1) mixture at 70 °C.....	131
8.2.2.3.4.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> using potassium hydroxide in dry DMSO at 70 °C.....	132
8.2.2.3.5.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> using potassium hydroxide in THF/water (1-1) mixture at 65 °C.....	132
8.2.2.3.6.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> using potassium hydroxide in EtOH/water (1-1) mixture at 75 °C.....	132
8.2.2.3.7.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> using sodium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C.....	132
8.2.2.3.8.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>110<sub>exo</sub></b> using potassium hydroxide (12 eq.) in DMSO/water (4-1) mixture at 100 °C.....	132



8.2.2.4.	Fragmentation of the <i>exo</i> -sulfonates <b>113a</b> et <b>113b</b> using potassium hydroxide in wet dimethylsulfoxide .....	132
8.2.2.4.1.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>113a</b> .....	133
8.2.2.4.2.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>113b</b> .....	133
8.2.2.5.	Fragmentation of the <i>exo</i> -sulfonates <b>16<sub>exo</sub></b> , <b>110<sub>exo</sub></b> , <b>113a</b> et <b>113b</b> using "Gassman reagent" .....	133
8.2.2.5.1.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO ( <b>general procedure B</b> ) .....	133
8.2.2.5.2.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF ( <b>general procedure C</b> ) .....	134
8.2.2.5.3.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>110<sub>exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO .....	134
8.2.2.5.4.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>110<sub>exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF.....	134
8.2.2.5.5.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>113a</b> using "Gassman reagent" in dry DMSO.....	134
8.2.2.5.6.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>113a</b> using "Gassman reagent" in dry THF.....	134
8.2.2.5.7.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>113b</b> using "Gassman reagent" in dry DMSO ....	135
8.2.2.6.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>110<sub>exo</sub></b> using "Gassman reagent" with modifications .....	135
8.2.2.6.1.	<i>t</i> -BuOK/H <sub>2</sub> O (3.6 eq./1.1 eq.) in dry THF.....	135
8.2.2.6.2.	<i>t</i> -BuOK/H <sub>2</sub> O (4.4 eq./2.2 eq.) in dry THF.....	135
8.2.2.6.3.	<i>t</i> -BuOK/H <sub>2</sub> O (2.2 eq./2.2 eq.) in dry THF.....	135
8.2.2.6.4.	<i>t</i> -BuONa/H <sub>2</sub> O (7.6 eq./2.3 eq.) in dry DMSO .....	135
8.2.2.6.5.	<i>t</i> -BuONa/H <sub>2</sub> O (7.6 eq./2.3 eq.) in dry THF .....	135
8.2.2.6.6.	<i>t</i> -BuONa/H <sub>2</sub> O (7.6 eq./2.3 eq.) in dry THF (diluted) .....	136
8.2.2.6.7.	<i>t</i> -BuOLi/H <sub>2</sub> O (7.6 eq./2.3 eq.) in dry DMSO .....	136
8.2.2.7.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -bromo-, 4- <i>exo</i> - and 4- <i>endo</i> -chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones <b>22<sub>Br-exo</sub></b> , <b>22<sub>Cl-exo</sub></b> and <b>22<sub>Cl-endo</sub></b> using potassium hydroxide in wet dimethyl sulfoxide or "Gassman reagent" .....	136
8.2.2.7.1.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>22<sub>Br-exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO .....	136
8.2.2.7.2.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>22<sub>Br-exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	136
8.2.2.7.3.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>22<sub>Cl-exo</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C .....	136
8.2.2.7.4.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>22<sub>Cl-exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	137
8.2.2.7.5.	Fragmentation of 4- <i>endo</i> -chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>22<sub>Cl-endo</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C .....	137
8.2.2.7.6.	Fragmentation of 4- <i>endo</i> -chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>22<sub>Cl-endo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	137
8.2.2.7.7.	Fragmentation of 4- <i>endo</i> -chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>22<sub>Cl-endo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF at 60 °C.....	137
8.2.2.8.	Fragmentation of 3,3,6-trimethyl- and 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones derivatives using potassium hydroxide in wet dimethyl sulfoxide or "Gassman reagent" .....	138

8.2.2.8.1.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3, <i>syn</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118a</b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C.....	138
8.2.2.8.2.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3, <i>syn</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118a</b> using "Gassman reagent" in dry DMSO.....	138
8.2.2.8.3.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3, <i>syn</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118a</b> using "Gassman reagent" in dry THF.....	138
8.2.2.8.4.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-exo</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture .....	139
8.2.2.8.5.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO .....	139
8.2.2.8.6.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	139
8.2.2.8.7.	Fragmentation of 4- <i>endo</i> -mesyloxy-3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-endo</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture .....	140
8.2.2.8.8.	Fragmentation of 4- <i>endo</i> -mesyloxy-3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-endo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO.....	140
8.2.2.8.9.	Fragmentation of 4- <i>endo</i> -mesyloxy-3,3, <i>anti</i> -6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-endo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF.....	140
8.2.2.8.10.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3, <i>anti</i> -trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Br-exo</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture .....	140
8.2.2.8.11.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3, <i>anti</i> -trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Br-exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF.....	140
8.2.2.8.12.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-exo</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture .....	141
8.2.2.8.13.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO .....	141
8.2.2.8.14.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	141
8.2.2.8.15.	Fragmentation of 4- <i>endo</i> -mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-endo</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture .....	141
8.2.2.8.16.	Fragmentation of 4- <i>endo</i> -mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-endo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO .....	142
8.2.2.8.17.	Fragmentation of 4- <i>endo</i> -mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Ms-endo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF.....	142
8.2.2.8.18.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Br-exo</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture .....	142
8.2.2.8.19.	Fragmentation of 4- <i>exo</i> -bromo-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>118b<sub>Br-exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF.....	142
8.2.2.9.	Synthesis of ( <i>1R</i> )- <i>cis</i> -chrysanthémique acid ( <b>1R</b> )- <b>2b</b> from (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione ( <b>S</b> )- <b>106</b> using "Gassman reagent" in dry DMSO .....	142
8.2.2.9.1.	Synthesis of (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acid ( <b>1R</b> )- <b>2b</b> from (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S</b> )- <b>16<sub>exo</sub></b> .....	142
8.2.2.9.2.	Synthesis of (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S,S</b> )- <b>120</b> .....	143
8.2.2.9.3.	Synthesis of (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acid ( <b>1R</b> )- <b>2b</b> from (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S,S</b> )- <b>120</b> ..	144
8.2.2.9.4.	Synthesis of (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S</b> )- <b>16<sub>exo</sub></b> from (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S,S</b> )- <b>120</b> using potassium hydroxide in wet dimethyl sulfoxide at 20 °C .....	144

8.2.2.10. Synthesis of scalemic <i>cis</i> -chrysanthémique acid from 4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione .....	145
8.2.2.10.1. Racemic version .....	145
8.2.2.10.1.1. Synthesis of <i>trans</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>10<sub>trans</sub></b> .....	145
8.2.2.10.1.2. Synthesis of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione ( <b>rac</b> )- <b>121</b> .....	145
8.2.2.10.1.3. Synthesis of 1-bromo-4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>rac</b> )- <b>122</b> .....	146
8.2.2.10.1.4. Synthesis of 4- <i>exo</i> -nitro-benzoic acid 5-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-4-oxo-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl ester <b>123</b> .....	147
8.2.2.10.1.5. Attempt of synthesis of 4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> from 1-bromo-4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>rac</b> )- <b>122</b> using zinc in acetic acid at 20 °C .....	150
8.2.2.10.1.6. Attempt of synthesis of 4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> from 1-bromo-4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>rac</b> )- <b>122</b> using zinc in acetic acid at reflux .....	150
8.2.2.10.1.7. Synthesis of 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione <b>14</b> from 1-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione ( <b>rac</b> )- <b>121</b> using zinc in acetic acid at reflux .....	150
8.2.2.10.1.8. Synthesis of 4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> from 1-bromo-4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>rac</b> )- <b>122</b> using Bu <sub>3</sub> SnH .....	151
8.2.2.10.1.9. Synthesis of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> .....	151
8.2.2.10.1.10. Fragmentation of 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>16<sub>exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO .....	151
8.2.2.10.2. Reactivity of <i>trans</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>10<sub>trans</sub></b> toward sodium and potassium bases in THF .....	151
8.2.2.10.2.1. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> at reflux ( <b>general procedure D</b> ) .....	151
8.2.2.10.2.2. NaOH at r.t. ....	152
8.2.2.10.2.3. KOH at r.t. ....	152
8.2.2.10.2.4. <i>t</i> -BuOK at r.t. ....	152
8.2.2.10.2.5. NaHMDS at r.t. ....	152
8.2.2.10.2.6. KHMDS at r.t. ....	152
8.2.2.10.2.7. KHMDS at -78 °C ( <b>general procedure E</b> ) .....	152
8.2.2.10.2.8. <i>t</i> -BuOK at -78 °C .....	154
8.2.2.10.2.9. KHMDS at -78 °C to r.t. ....	154
8.2.2.10.3. Reactivity of <i>cis</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>124c'</b> toward KHMDS in THF .....	155
8.2.2.10.3.1. KHMDS at -78 °C to r.t. ....	155
8.2.2.10.3.2. KHMDS at -78 °C .....	155
8.2.2.10.4. Reactivity of <i>trans</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>10<sub>trans</sub></b> toward lithium bases in THF .....	155
8.2.2.10.4.1. LiOH at r.t. ....	155
8.2.2.10.4.2. LDA at -78 °C .....	155
8.2.2.10.4.3. LDA at -78 °C to r.t. ....	155
8.2.2.10.4.4. LiHMDS at -78 °C to r.t. ....	156
8.2.2.10.5. Enantioselective cyclization of 4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-diones .....	156
8.2.2.10.5.1. Attempt of enantioselective cyclization of <i>cis</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>124c'</b> using scalemic potassium alcolate <b>129<sub>K</sub></b> at 0 °C ( <b>general procedure F</b> ) .....	156
8.2.2.10.5.2. Attempt of enantioselective cyclization of <i>cis</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>124c'</b> using scalemic potassium alcolate <b>129<sub>K</sub></b> at -40 °C ....	157

8.2.2.10.5.3.	Attempt of enantioselective cyclization of <i>cis</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>124c'</b> using scalemic sodium alcolate <b>129<sub>Na</sub></b> at -40 °C.....	157
8.2.2.10.5.4.	Enantioselective cyclization of <i>trans</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>10<sub>trans</sub></b> using scalemic PTC <b>129a (general procedure G)</b> .....	157
8.2.2.10.5.5.	Enantioselective cyclization of <i>cis</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>124c'</b> using scalemic PTC <b>129a</b> .....	158
8.2.2.10.5.6.	Enantioselective cyclization of <i>trans</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>10<sub>trans</sub></b> using scalemic PTC <b>129b</b> .....	158
8.2.2.10.5.7.	Enantioselective cyclization of <i>cis</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>124c'</b> using scalemic PTC <b>129b</b> .....	158
8.2.2.10.5.8.	Enantioselective cyclization of <i>trans</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>10<sub>trans</sub></b> using scalemic PTC <b>129c</b> .....	158
8.2.2.10.5.9.	Enantioselective cyclization of <i>cis</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>124c'</b> using scalemic PTC <b>129c</b> .....	159
8.2.2.10.5.10.	Enantioselective cyclization of <i>trans</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>10<sub>trans</sub></b> using scalemic PTC <b>130a</b> .....	159
8.2.2.10.5.11.	Enantioselective cyclization of <i>cis</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>124c'</b> using scalemic PTC <b>130a</b> .....	159
8.2.2.10.5.12.	Enantioselective cyclization of <i>trans</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>10<sub>trans</sub></b> using scalemic PTC <b>130b</b> .....	159
8.2.2.10.5.13.	Enantioselective cyclization of <i>cis</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>124c'</b> using scalemic PTC <b>130b</b> .....	160
8.2.2.10.6.	Asymmetric version .....	160
8.2.2.10.6.1.	Enantioselective cyclization of <i>trans</i> -4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione <b>10<sub>trans</sub></b> .....	160
8.2.2.10.6.2.	Synthesis of scalemic 1-bromo-4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one <b>122'</b> .....	160
8.2.2.10.6.3.	Synthesis of scalemic 4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S</b> )- <b>15<sub>exo</sub></b> .....	161
8.2.2.10.6.4.	Synthesis of scalemic 4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S</b> )- <b>16<sub>exo</sub></b> .....	161
8.2.2.10.6.5.	Synthesis of scalemic <i>cis</i> -chrysanthemic acid ( <b>1R</b> )- <b>2b</b> .....	161
<b>8.2.3.</b>	<b>Diastereoselective addition on 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol and 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene .....</b>	<b>162</b>
8.2.3.1.	Diastereoselective addition of bromine.....	162
8.2.3.1.1.	Synthesis of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol ( <b>rac</b> )- <b>131a</b> .....	162
8.2.3.1.2.	Synthesis of 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene ( <b>rac</b> )- <b>131b</b> ....	163
8.2.3.1.3.	Addition of bromine to 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol ( <b>rac</b> )- <b>131a</b> at -95 °C ( <b>general procedure H</b> ) .....	163
8.2.3.1.4.	Addition of bromine to 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol ( <b>rac</b> )- <b>131a</b> at -78 °C .....	165
8.2.3.1.5.	Addition of bromine to 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol ( <b>rac</b> )- <b>131a</b> at 0 °C .....	165
8.2.3.1.6.	Addition of bromine to 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene ( <b>rac</b> )- <b>131b</b> at -78 °C.....	165
8.2.3.1.7.	Addition of bromine to 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene ( <b>rac</b> )- <b>131b</b> at 0 °C .....	166
8.2.3.2.	Diastereoselective addition of hypobromic acid .....	166
8.2.3.2.1.	Synthesis of 1-acetoxy-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane <b>140b</b> and 1-acetoxy-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane <b>141b</b> from 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene ( <b>rac</b> )- <b>131b</b> using NBS .....	166
8.2.3.2.1.1.	In <i>t</i> -BuOH .....	166
8.2.3.2.1.2.	In DMSO.....	167
8.2.3.2.1.3.	In DME .....	167

8.2.3.2.1.4.	In acetone .....	168
8.2.3.2.2.	Synthesis of (1 <i>R</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acid ( <b>1R</b> )- <b>2b</b> from (1 <i>S</i> )-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene ( <b>S</b> )- <b>131b</b> using NBS.....	168
8.2.3.2.2.1.	Synthesis of (S)-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol ( <b>S</b> )- <b>131a</b> with (-)-Ipc <sub>2</sub> BCl, "neat" .....	168
8.2.3.2.2.2.	Synthesis of (1 <i>S</i> )-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene ( <b>S</b> )- <b>131b</b> from (S)-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol ( <b>S</b> )- <b>131a</b> .....	168
8.2.3.2.2.3.	Synthesis of (1 <i>S</i> )-acetoxy-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane ( <b>S</b> )- <b>140b</b> and (1 <i>S</i> )-acetoxy-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane ( <b>S</b> )- <b>141b</b> .....	169
8.2.3.2.2.4.	Synthesis of (1 <i>S</i> )-acetoxy-3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane ( <b>S</b> )- <b>144</b> and (1 <i>S</i> )-acetoxy-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane ( <b>S</b> )- <b>145</b> .....	169
8.2.3.2.2.5.	Synthesis of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>Br</sub></b> and 4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>143<sub>Br</sub></b> .....	170
8.2.3.2.2.6.	Synthesis of (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic ( <b>1R</b> )- <b>2b</b> from a mixture of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>Br</sub></b> and 4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>143<sub>Br</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF.....	172
8.2.3.2.2.7.	Synthesis of (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>R</b> )- <b>22<sub>Br-exo</sub></b> and (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>R</b> )- <b>16<sub>exo</sub></b> .....	172
8.2.3.2.2.8.	Synthesis of (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acid ( <b>1R</b> )- <b>2b</b> from (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>R</b> )- <b>22<sub>Br-exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	173
8.2.3.2.2.9.	Synthesis of (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acid ( <b>1R</b> )- <b>2b</b> from (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>R</b> )- <b>16<sub>exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO .....	173

## 8.2.4. Diastereoselective epoxydation of (1*S*)-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**S**)-**131a** ..... 174

8.2.4.1.	Synthesis of (1 <i>R</i> )- and (1 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acids ( <b>1R</b> )- <b>2b</b> and ( <b>1S</b> )- <b>2b</b> .....	174
8.2.4.1.1.	Synthesis of β-iodo-silyloxy-cyclohexenyles.....	174
8.2.4.1.1.1.	Synthesis of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one <b>13</b> .....	174
8.2.4.1.1.2.	One-pot synthesis of 4-iodo-3,3,6,6-tetramethyl-1,5-bis-trimethylsilyloxy-cyclohexanene <b>146<sub>I</sub></b> and 5-iodo-3,3,6,6-tetramethyl-1,4-bis-trimethylsilyloxy-cyclohexanene <b>147<sub>I</sub></b> from 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one <b>13</b> .....	175
8.2.4.1.1.3.	Synthesis of trimethyl-(2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yloxy)silane <b>148</b> .....	176
8.2.4.1.1.4.	Opening of trimethyl-(2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yloxy)silane <b>148</b> using Me <sub>3</sub> SiI .....	177
8.2.4.1.2.	Opening of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one <b>13</b> .....	177
8.2.4.1.2.1.	With Me <sub>3</sub> SiI .....	177
8.2.4.1.2.2.	With HCl .....	179
8.2.4.1.2.3.	With 1 equivalent of TiCl <sub>4</sub> at room temperature in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	180
8.2.4.1.2.4.	With 0.5 equivalent of TiBr <sub>4</sub> at room temperature in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	180
8.2.4.1.2.5.	With 1 equivalent of TiBr <sub>4</sub> at -78 °C in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	181
8.2.4.1.2.6.	With 1 equivalent of TiBr <sub>4</sub> at room temperature in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	182
8.2.4.1.2.7.	With BeCl <sub>2</sub> .....	182
8.2.4.1.2.8.	With SnCl <sub>2</sub> .....	182
8.2.4.1.2.9.	With CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O .....	182
8.2.4.1.3.	Diastereoselective epoxydations of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol ( <b>rac</b> )- <b>131a</b> .....	183
8.2.4.1.3.1.	Using <i>m</i> -CPBA .....	183
8.2.4.1.3.2.	Using Mo(CO) <sub>6</sub> .....	184
8.2.4.1.3.3.	Using carbodiimide-promoted olefin epoxydation with aqueous hydrogen peroxide .....	184
8.2.4.1.3.4.	Using VO(acac) <sub>2</sub> .....	185

8.2.4.1.4.	Asymmetric version .....	185
8.2.4.1.4.1.	Synthesis of (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>cis</i> -2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol ( <b>S</b> )- <b>153'</b> .....	185
8.2.4.1.4.2.	Synthesis of (1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one ( <b>1S,6R</b> )- <b>13</b> .....	185
8.2.4.1.4.3.	Synthesis of a mixture of (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>R,R</b> )- <b>152<sub>Br</sub></b> and (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>S,S</b> )- <b>151<sub>Br</sub></b> .....	186
8.2.4.1.4.4.	Synthesis of a mixture of (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>R,R</b> )- <b>142<sub>Br</sub></b> and (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>S,S</b> )- <b>143<sub>Br</sub></b> .....	186
8.2.4.1.4.5.	Synthesis of (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic ( <b>1S</b> )- <b>2b</b> from a mixture of (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>R,R</b> )- <b>142<sub>Br</sub></b> and (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>S,S</b> )- <b>143<sub>Br</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	186
8.2.4.1.4.6.	Synthesis of (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S</b> )- <b>22<sub>Br-exo</sub></b> and (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>R</b> )- <b>16<sub>exo</sub></b> .....	187
8.2.4.1.4.7.	Synthesis of (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acid ( <b>1R</b> )- <b>2b</b> from (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4- <i>exo</i> -bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>S</b> )- <b>22<sub>Br-exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	187
8.2.4.1.4.8.	Synthesis of (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acid ( <b>1S</b> )- <b>2b</b> from (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>R</b> )- <b>16<sub>exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO .....	188
8.2.4.2.	Synthesis of (1 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acid by selective carbocyclization .....	188
8.2.4.2.1.	Attempts of selective carbocyclization .....	188
8.2.4.2.1.1.	From β-iodo-silyoxy-cyclohexenyles <b>146<sub>I</sub></b> et <b>147<sub>I</sub></b> with 2 equivalents of Bu <sub>4</sub> NF .....	188
8.2.4.2.1.2.	From β-iodo-silyoxy-cyclohexenyles <b>146<sub>I</sub></b> et <b>147<sub>I</sub></b> with 1 equivalent of Bu <sub>4</sub> NF .....	189
8.2.4.2.1.3.	Attempts on 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>151<sub>Br</sub></b> .....	189
8.2.4.2.1.3.1.	With 1 equivalent of LiTMP at r.t., normal addition ( <b>general procedure I</b> ) .....	189
8.2.4.2.1.3.2.	With 1 equivalents of LiTMP at -25 °C, normal addition .....	189
8.2.4.2.1.3.3.	With 2 equivalents of LiTMP at -25 °C, normal addition .....	190
8.2.4.2.1.3.4.	With 2 equivalent of LiTMP at -25 °C, reverse addition ( <b>general procedure J</b> ) .....	190
8.2.4.2.1.3.5.	With 1 equivalent of LDA at r.t., normal addition .....	190
8.2.4.2.1.3.6.	With 2 equivalents of LDA at r.t., normal addition .....	190
8.2.4.2.1.3.7.	With 2 equivalents of LDA at -25 °C, reverse addition .....	190
8.2.4.2.1.3.8.	With 3 equivalents of LDA at -25 °C, reverse addition .....	191
8.2.4.2.1.3.9.	With 3 equivalents of LiHMDS at r.t., reverse addition .....	191
8.2.4.2.1.3.10.	With 3 equivalents of KHMDS at r.t., reverse addition .....	191
8.2.4.2.1.4.	Attempts on a mixture of 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>151<sub>Cl</sub></b> and 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>152<sub>Cl</sub></b> .....	191
8.2.4.2.1.4.1.	With 1 equivalents of LiTMP at -25 °C, normal addition .....	191
8.2.4.2.1.4.2.	With 1 equivalents of LiTMP at r.t., normal addition .....	192
8.2.4.2.1.4.3.	With 2 equivalents of LiTMP at -25 °C, reverse addition .....	192
8.2.4.2.1.4.4.	With 2 equivalents of LiTMP at -25 °C, reverse addition followed by normal addition of 1 equivalent of <i>t</i> -BuOK .....	192
8.2.4.2.1.4.5.	With 2 equivalents of LiTMP at -25 °C, reverse addition followed by normal addition of 2 equivalent of <i>t</i> -BuOK .....	193
8.2.4.2.2.	Synthesis of (1 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acid ( <b>1S</b> )- <b>2b</b> from a mixture of (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>3S,4S</b> )- <b>151<sub>Cl</sub></b> and (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>3R,4R</b> )- <b>152<sub>Cl</sub></b> .....	193
8.2.4.2.2.1.	Synthesis of a mixture of (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>3S,4S</b> )- <b>151<sub>Cl</sub></b> and (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>3R,4R</b> )- <b>152<sub>Cl</sub></b> .....	193

8.2.4.2.2.2.	Synthesis of (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4- <i>exo</i> -hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>R</b> )- <b>15<sub>exo</sub></b> and (1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one ( <b>1S,6R</b> )- <b>13</b>	193
8.2.4.2.2.3.	Synthesis of (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>R</b> )- <b>16<sub>exo</sub></b>	194
8.2.4.2.2.4.	Synthesis of (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acid ( <b>1S</b> )- <b>2b</b> from (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4- <i>exo</i> -mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ( <b>R</b> )- <b>16<sub>exo</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO	194
8.2.4.3.	Synthesis of (1 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acid by regioselective opening of (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>cis</i> -2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol	195
8.2.4.3.1.	Regioselective opening of <i>cis</i> -2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol <b>153'</b>	195
8.2.4.3.1.1.	Using TiBr <sub>4</sub>	195
8.2.4.3.1.2.	Using Ti( <i>i</i> -PropO) <sub>4</sub> /Br <sub>2</sub>	197
8.2.4.3.1.3.	Using Ti( <i>i</i> -PropO) <sub>4</sub> /I <sub>2</sub>	197
8.2.4.3.1.4.	Using Ti( <i>i</i> -PropO) <sub>4</sub> /Cl <sub>2</sub>	198
8.2.4.3.2.	Regioselective oxydation of 4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol <b>158<sub>Br</sub></b>	198
8.2.4.3.2.1.	With PCC	198
8.2.4.3.2.2.	With <i>t</i> -BuOOH and VO(acac) <sub>2</sub>	198
8.2.4.3.2.3.	With H <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>	199
8.2.4.3.3.	Synthesis of (1 <i>S</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic acid ( <b>1S</b> )- <b>2b</b> from (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>cis</i> -2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol ( <b>S</b> )- <b>153'</b>	199
8.2.4.3.3.1.	Synthesis of (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol ( <b>S</b> )- <b>158<sub>Br</sub></b>	199
8.2.4.3.3.2.	Synthesis of (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>S,S</b> )- <b>151<sub>Br</sub></b>	199
8.2.4.3.3.3.	Synthesis of (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>S,S</b> )- <b>143<sub>Br</sub></b>	200
8.2.4.3.3.4.	Synthesis of (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )- <i>cis</i> -chrysanthemic ( <b>1S</b> )- <b>2b</b> from (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone ( <b>S,S</b> )- <b>143<sub>Br</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO	200
<b>8.2.5.</b>	<b>Tandem cyclization-fragmentation reactions</b>	<b>200</b>
8.2.5.1.	Synthesis of 3-halogeno-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone	200
8.2.5.1.1.	Synthesis of 3-chloro-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>Cl</sub></b> and 4-chloro-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>143<sub>Cl</sub></b>	200
8.2.5.1.2.	Synthesis of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>Br</sub></b> and 4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>143<sub>Br</sub></b>	202
8.2.5.1.3.	Synthesis of 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone and 4-iodo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone	203
8.2.5.2.	Cyclization-fragmentation of 3-halogeno-4-mesyloxy-cyclohexanones <b>142<sub>X</sub></b> and 3,4-dihalogeno-cyclohexanones using potassium hydroxide in wet dimethyl sulfoxide	205
8.2.5.2.1.	Cyclization-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>12</b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture ( <b>general procedure K</b> )	205
8.2.5.2.2.	Cyclization-fragmentation of 3,4-dichloro-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>162</b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture	205
8.2.5.2.3.	Cyclization-fragmentation of 3-chloro-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>Cl</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C	206
8.2.5.2.4.	Cyclization-fragmentation of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>Br</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C	206
8.2.5.2.5.	Cyclization-fragmentation of 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>I</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C	206

8.2.5.2.5.1.	Cyclization-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2,5-trimethyl-cyclohexanone ( <i>syn/anti</i> 82/18) <b>118a</b> and <b>118b</b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture .....	207
8.2.5.2.6.	Cyclization-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2- <i>anti</i> -5-trimethyl-cyclohexanone <b>118b</b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture .....	207
8.2.5.2.7.	Cyclization-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2-dimethyl-cyclohexanone <b>118c</b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C. ....	208
8.2.5.2.8.	Cyclization-fragmentation of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>Br</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at room temperature .....	208
8.2.5.2.9.	Cyclization-fragmentation of 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>I</sub></b> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at room temperature .....	209
8.2.5.3.	Cyclization-fragmentation of 3-halogeno-4-mesyloxy-cyclohexanones <b>142<sub>X</sub></b> and 3,4-dihalogeno-cyclohexanones using "Gassman reagent" .....	209
8.2.5.3.1.	Cyclisation-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>12</b> using "Gassman reagent" in dry THF ( <b>general procedure L</b> ) .....	209
8.2.5.3.2.	Cyclisation-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>12</b> using "Gassman reagent" in dry DMSO ( <b>general procedure M</b> ) .....	209
8.2.5.3.3.	Cyclisation-fragmentation of 3-chloro-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>Cl</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	209
8.2.5.3.4.	Cyclisation-fragmentation of 3-chloro-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>Cl</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO .....	210
8.2.5.3.5.	Cyclisation-fragmentation of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>Br</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	210
8.2.5.3.6.	Cyclisation-fragmentation of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>Br</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO .....	210
8.2.5.3.7.	Cyclisation-fragmentation of 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>I</sub></b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	211
8.2.5.3.8.	Cyclisation-fragmentation of 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone <b>142<sub>I</sub></b> using "Gassman reagent" in dry DMSO .....	211
8.2.5.3.9.	Cyclisation-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2,5-trimethyl-cyclohexanone ( <i>syn/anti</i> 82/18) <b>118a</b> and <b>118b</b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	211
8.2.5.3.10.	Cyclisation-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2- <i>anti</i> -5-trimethyl-cyclohexanone <b>118b</b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	211
8.2.5.3.11.	Cyclisation-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2-dimethyl-cyclohexanone <b>118c</b> using "Gassman reagent" in dry THF .....	211

## 9. Références bibliographiques ..... 213



# Introduction

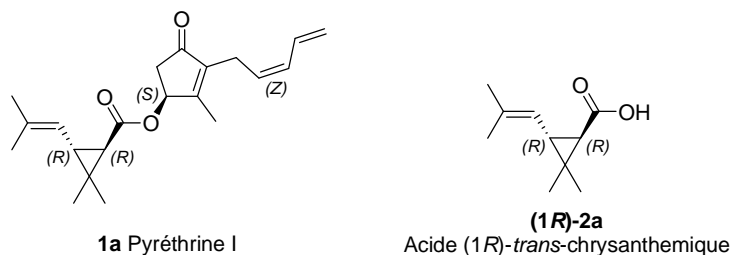
---

## 1.1.Introduction générale

Depuis toujours l'homme a tenté de se protéger des menaces extérieures et plus particulièrement la peur de la faim et la peur de la maladie. L'homme doit sans cesse entrer en compétition avec toute une gamme d'organismes qui lui sont nuisibles. La lutte contre ces espèces a tout d'abord fait appel à l'observation de l'existence de substances naturelles ou minérales qui détruisent les prédateurs.

Bien qu'il existe dans le passé des méthodes qui témoignent du désir de l'homme de protéger ses récoltes par une chimie primitive, il faut remonter au XIX<sup>e</sup> siècle pour voir apparaître l'essor de la lutte chimique, par l'homme, pour la protection de ses récoltes par l'emploi de soufre (1843), des dérivés arséniés (1872) et de la bouillie bordelaise (1885). A la même période, est également apparu l'utilisation de produits naturels comme par exemples la roténone, extraite de la *Paraderais elliptica* (Derris) et utilisée dans la composition de nombreux insecticides et pesticides en raison de sa toxicité pour de nombreuses espèces d'animaux à sang froid ainsi qu'une gamme de produits insecticides dérivés d'espèces de *chrysanthemum* ou *pyrethrum* et plus particulièrement de la *Chrysanthemium Cinerariifolium* originaire des Balkans. Les propriétés insecticides de cette dernière étaient connues depuis l'antiquité et le broyat des fleurs séchées contenant le principe actif a été introduit aux Etats-Unis (1860) et au Japon (1885).<sup>1</sup> En 1919, les extraits par le kérosène ont remplacé la poudre à des fins d'usages domestiques.

Le principe actif a été isolé pour la première fois en 1909 par Fujitani et la structure du constituant majoritaire et le plus actif, à savoir la pyrèthrine I **1a**, a été déterminée par Staudinger et Rucizka en 1924.<sup>2</sup>

**Figure 1**

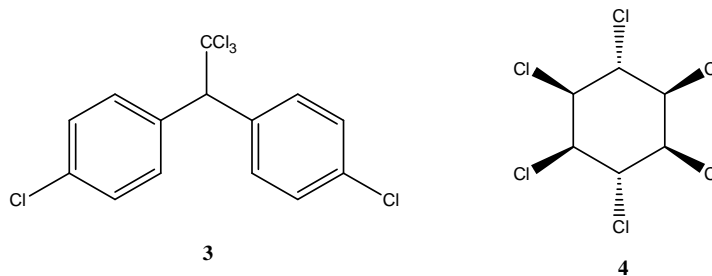
La pyréthrine I **1a** est un ester scalémique d'acide (1*R*)-*trans*-chrysanthémique (**1R**)-**2a** (Figure 1) qui possède un squelette acide vinyl cyclopropane carboxylique et possède de nombreux avantages<sup>3-5</sup> :

- a) Une activité biologique insecticide élevée ( $LD_{50}$  de 0.2 mg/Kg (*Musca Domestica*)) qui fait que de faibles doses sont suffisantes pour tuer les insectes;<sup>5</sup>
- b) Un effet de paralysie générale quasi instantané de l'insecte juste après l'ingestion ou le contact qui a comme avantage d'empêcher les femelles de pondre leurs œufs dans les fruits;
- c) Un effet répulsif envers les insectes et plus particulièrement les moustiques lorsqu'il est utilisée en dose inférieure à la dose mortelle;<sup>3</sup>
- d) Une très faible toxicité vis-à-vis des mammifères, par rapide métabolisation par oxydation des groupements méthyles portés par la double liaison C,C ou hydrolyse du lien ester, en comparaison aux insectes ( $LD_{50} > 1800$  mg/Kg (rats albinos femelles));<sup>5</sup>
- e) D'être biodégradable car elle est facilement détruite à l'exposition à la lumière ou à l'humidité ( $t_{1/2} = 1$  jour dans les champs).<sup>3</sup>

Ces derniers avantages sont particulièrement intéressants pour l'usage domestique à l'intérieur des habitations de la pyréthrine I **1a** mais limite fortement son utilisation intensive à l'extérieur pour l'agriculture.

Au vingtième siècle, la lutte chimique contre les parasites devint importante. Très vite, la recherche de produits antiparasitaires de synthèse destinés tant à l'usage agricole que domestique incita au développement rapide d'industries et commerces dans le domaine phytosanitaire.

La première génération d'insecticides de synthèse est celle des organochlorés et remonte aux années quarante par la découverte des propriétés insecticides du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) **3** par P. H. Muller<sup>6</sup> et presque simultanément apparaît l'HCH (hexachlorocyclohexane)<sup>7,8</sup> **4** (Figure 2).

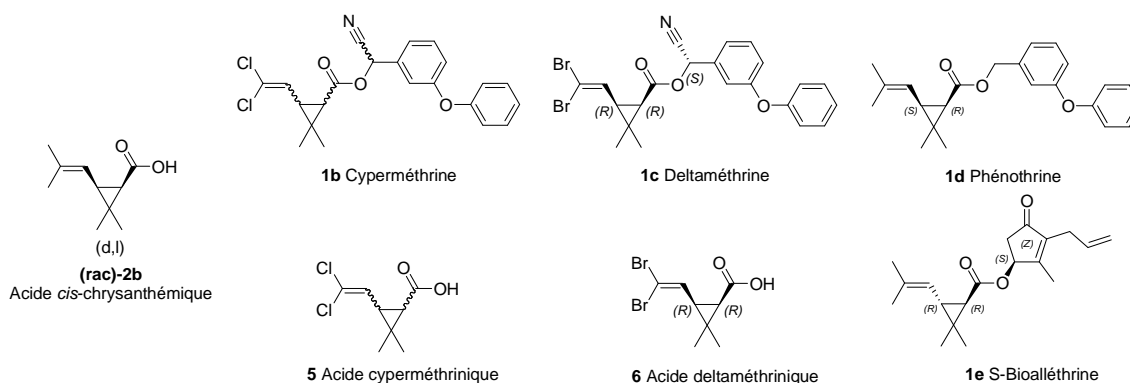
**Figure 2**

Cependant, il est vite apparu que ces dérivés chlorés, aux propriétés insecticides puissantes, ne possédaient pas que des avantages. En effet, plusieurs effets ont rapidement été décelés quant à l'utilisation de ceux-ci<sup>9</sup> :

- a) Rapide résistance des insectes vis-à-vis de ces composés et qui plus est résistance à la plupart des dérivés chlorés par effet de croisement (« cross résistance »);
- b) Toxicité pour la faune et la flore;
- c) Cancérogène, tératogènes, effets toxiques sur le développement et la reproduction et perturbateurs endocriniens;
- d) Persistance à long terme dans l'environnement et bioaccumulation.

Dans les années septante, en raison des inconvénients de ces dérivés chlorés, les chercheurs se sont intéressés à la pyréthrine I **1a**, excellent insecticide à usage domestique mais de piètre valeur en agriculture car trop biodégradable pour une protection suffisante ( $t_{1/2}$  dans les champs = 1 jour). Dès lors des équipes de recherche se sont intéressés à la synthèse de dérivés conservant ces propriétés insecticides mais plus stables ( $t_{1/2}$  dans les champs >1 mois) qui permettrait un usage agricole.

Leurs efforts ont permis de ralentir la réaction d'hydrolyse de la fonction ester<sup>1,4,5,10-12</sup> qui conduit à l'acide chrysanthémique **2a** et à la jasmolone qui sont tout deux inactifs ainsi que d'éviter la photo-décomposition de la molécule en effectuant des modifications structurales au niveau des sites possédant des hydrogènes allyliques. Il a été montré après de nombreuses recherches qui ont impliqué la synthèse d'environ 50000 molécules de structure apparentée aux pyréthrines que la deltaméthrine **1c** concentre tous ces avantages. Elle a été découverte par le NRDC au Royaume-Uni par une alliance de découvertes et de maîtrise des méthodes de synthèse d'esters vinyl-cyclopropane carboxyliques impliquant non-seulement le NRDC mais aussi les firmes Sumitomo au Japon et Roussel-Uclaf en France.



**Figure 3**

La deltaméthrine **1c** possède le motif de base de la pyréthrine **1a**, en particulier l'enchaînement d'un ester vinylcyclopropane carboxylique dont le cyclopropane possède un carbone *gem*-diméthylé. Comme la pyréthrine **1a**, l'activité insecticide se concentre sur le seul épimère 1*R*.

Néanmoins les différences sont importantes. En effet, la stéréochimie sur le cyclopropane est *cis* entre les groupements carboxylate et vinylique alors que l'isomère naturel qui concentre l'activité insecticide possède une structure de stéréochimie *trans*.

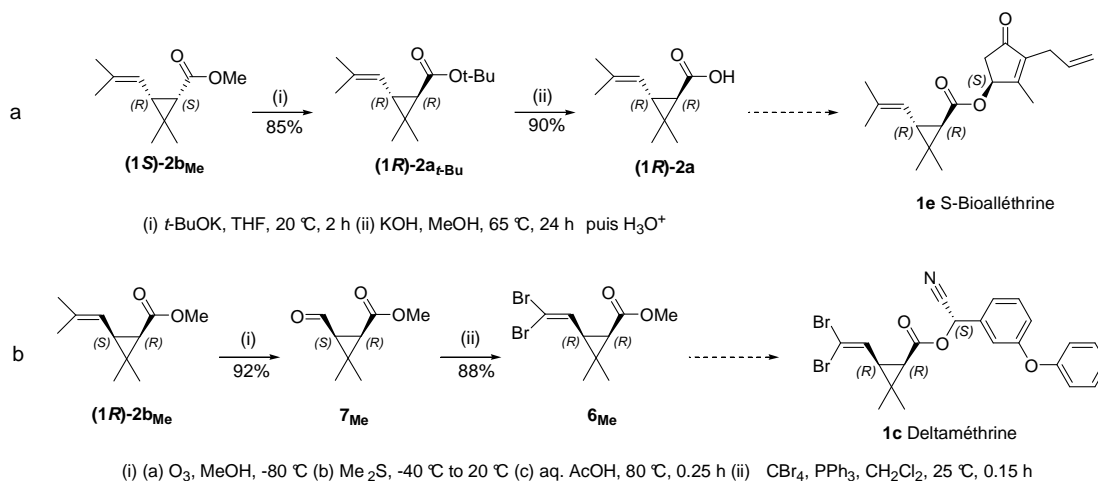
Cette modification permet d'encombrer le groupement carboxyle et d'en limiter l'accès, ralentissant en conséquence la vitesse d'hydrolyse de l'ester. Le groupement carboxyle est également fondamentalement différent. Il s'agit d'un ester dérivé d'une cyanohydrine d'un aldéhyde aromatique. L'entité possède un carbone asymétrique et un seul épimère est actif. Cela confère à la deltaméthrine **1c** l'avantage d'une plus grande stabilité chimique par rapport à la pyréthrine **1a** qui possède le motif jasmolone. L'absence des carbones allyliques évite les réactions de photo-oxydation qui ont été observées sur la pyréthrine **1a**.

L'analogue dichloré possède une activité semblable mais néanmoins, pour des raisons de brevet, seul un mélange de stéréoisomères a été commercialisé. Le pourcentage de chacun des stéréoisomères dépend de la méthode de synthèse et dès lors la cyperméthrine **1b** est moins active que la deltaméthrine **1c** car seul l'isomère (1*R*)-*cis* présent dans le mélange est biologiquement actif.

Un analogue non naturel de la pyréthrine **1a** est commercialisé, il s'agit de la S-Bioalléthrine **1e** qui ne diffère de la pyréthrine **1a** que par une modification du motif jasmolone. Elle a apparemment la même activité biologique que cette dernière mais l'absence du méthyle sur l'entité jasmolone simplifie la synthèse en évitant un contrôle de la stéréochimie à ce niveau.

Si la deltaméthrine **1c** est très utile pour un usage en agriculture, la S- **1e** possède l'avantage d'une plus grande biodégradabilité ce qui en fait un insecticide de choix pour les usages domestiques.

Nous développerons au cours de ce travail des synthèses des acides deltaméthriniques et chrysanthémiques racémiques et scalémiques. Nous avons recherché au cours de ce travail des méthodes de synthèse permettant d'obtenir des produits scalémiques des dérivés *cis* possédant le squelette complet de l'acide chrysanthémique permettant d'accéder à l'acide (1*R*)-*trans*-chrysanthémique (**1R**)-**2a** précurseur de la S- **1e** par épimérisation en  $\alpha$  du carbonyle (Schéma 1, entrée a)<sup>13-16</sup> ou permettant d'atteindre la deltaméthrine **1c** par une séquence de réactions permettant la substitution du groupement isopropylidène par un groupement dibromométhylène (Schéma 1, entrée b).<sup>17-19</sup>



**Schéma 1**

Nous nous proposons d'utiliser la diméthyle dimédone **8** comme produit de départ, cette dicétone étant facilement accessible à partir de la dimédone commerciale par diméthylation.<sup>20</sup> Avant nos travaux, la diméthyle dimédone **8** avait été transformée en acide chrysanthémique, son isomère, par Siddall<sup>21</sup> et dans notre laboratoire par Dominique Surleraux,<sup>22,23</sup> ainsi que par Stéphane Jeanmart via la cyclohexènone **11** (Schéma 6).<sup>24</sup>

Nous avons également été amenés à reprendre une partie de ces travaux à des niveaux différents. Nous nous sommes aperçus,<sup>25</sup> ainsi que d'autres groupes,<sup>26</sup> que l'étape clé de la première synthèse qui impliquait une fragmentation de type Grob, ne donnait entre nos mains qu'un très faible rendement. Nous avons été amenés à résoudre ce problème et cela au terme de gros efforts qui seront décrits dans la deuxième partie du document.<sup>25</sup>

Nous avons profité de ces travaux pour décrire plusieurs synthèses originales racémiques et scalémiques d'acide *cis*- **2b** et *trans*-chrysanthémique **2a** au départ de la diméthylidimédone **8**. Celles-ci impliquent la formation et l'utilisation de différents dérivés (**9-13**) de cette dernière (Schéma 2) permettant, par formation de la liaison a-c, de générer le motif cyclopropanique conduisant à des dérivés possédant un motif bicyclique [3.1.0]. Nous avons même mis au point des synthèses qui après séparation aisée permettent de générer en un seul pot les précurseurs de l'acide (1*R*)-*cis*- (**1R**)-**2b** et (1*R*)-*trans*-chrysanthémique (**1R**)-**2a**. Les stratégies et travaux impliquant nos recherches sont décrits au chapitre 2.

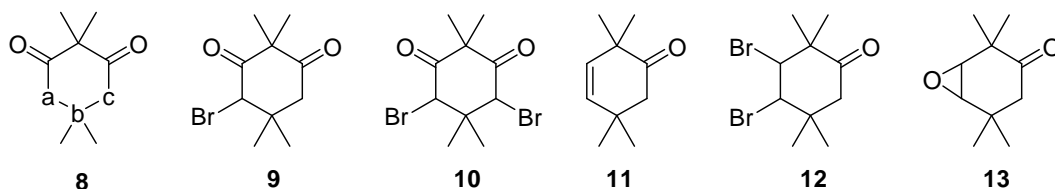


Schéma 2

Dans le contexte, nous souhaitons dans un premier temps décrire les travaux publiés dans la littérature sur la synthèse de l'acide chrysanthémique au départ des tétraméthylcyclohexanediones. Certaines de ces synthèses n'existent qu'en version racémique alors que d'autres ont également été proposées en version scalémique. Aux cours de ces travaux, il a été montré que la dione **14** ou le céto-alcool **15** (Schéma 3) étaient des intermédiaires importants dans la synthèse de l'acide chrysanthémique à partir de la diméthyle dimédone **8**. Nous montrerons qu'ils sont également aisément accessibles à partir de la cyclopentènedione **31** ou de la  $\gamma$ -alkoxy-cyclopentènone **32** par réaction de l'isopropylidène sulfurane (Schéma 10).

Dans la suite de notre introduction, nous présenterons des méthodes de synthèse de la deltaméthrine **1c** qui ont permis de préparer celle-ci en grande quantité et qui sont donc utilisées à l'échelle industrielle.

Enfin, nous présenterons différentes synthèses de l'acide deltaméthrinique **6** optiquement pur au départ de précurseurs autres que la diméthyle dimédone **8**, synthèses que nous jugeons les plus représentatives et les plus efficaces du domaine. Ces travaux seront présentés selon la méthode de synthèse du motif cyclopropanique.

## 1.2.Synthèses d'acide *cis*-chrysanthémique au départ des tétraméthyl-cyclohexanediones

Plusieurs synthèses d'acide *cis*-chrysanthémique **2b** avaient déjà été développées au sein de notre laboratoire et par d'autres groupes au départ des tétraméthylcyclohexanediones. Plusieurs d'entre-elles impliquant comme intermédiaire clé la dicétone bicyclique **14**, pour la plupart en version racémique<sup>22,23</sup> mais également en version asymétrique<sup>27</sup> pour d'autres, que nous présentons ci-dessous.

### 1.2.1. Synthèses racémiques

## 1.2.1.1. Au départ des de la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexan-1,3-dione

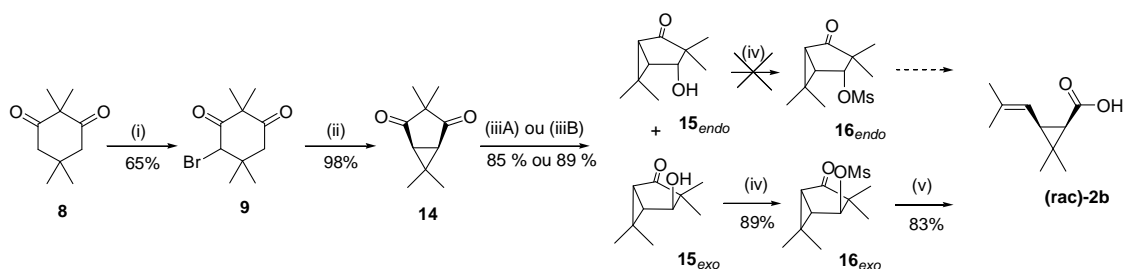
## 1.2.1.1.1. Impliquant la 3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione

## 1.2.1.1.1.1. Impliquant la 4-hydroxy-3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one

Une première voie de synthèse racémique implique la dicétone bicyclique **14** qui peut être rapidement obtenue, en deux étapes, au départ de la diméthyle dimédone **8** par monobromation<sup>28</sup> en **9** et cyclisation intramoléculaire de ce dernier au moyen de *t*-BuOK (Schéma 3).<sup>22,27,29</sup>

La transformation de la dicétone bicyclique **14** en acide *cis*-chrysanthémique (*rac*)-**2b** requiert sa monoréduction pour fournir le céto-alcool **15** correspondant et transformation de la fonction hydroxyle en bon groupe partant sous forme de mésylate **16**. Notre laboratoire a montré que seul l'alcool *exo* **15<sub>exo</sub>** était susceptible d'être activé sous forme de sulfonate<sup>22,23</sup> sur lequel la fragmentation de Grob,<sup>30,31</sup> fournissant l'acide *cis*-chrysanthémique (*rac*)-**2b** après acidification, pouvait avoir lieu. L'agent réducteur doit donc réagir par la face *endo*, la plus encombrée. La plupart des agents de réduction (tel que NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, Li-NH<sub>3</sub>) testés, réagissent par la face *exo* de **14** (NaBH<sub>4</sub> dans MeOH, -78°C, **15<sub>exo</sub>**/**15<sub>endo</sub>** 0/100).<sup>22,23,32</sup> Cependant, réaliser la réduction dans des conditions similaires mais en présence d'un équivalent de trichlorure de cérium (CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, réactif de Luche)<sup>33,34</sup> permet un stéréocontrôle inverse (**15<sub>exo</sub>**/**15<sub>endo</sub>** 98/2) (Schéma 3).<sup>22,23,32</sup>

Le très bon stéréocontrôle de cette réaction peut s'expliquer par la propension qu'a le sel de cérium à se complexer à l'oxygène du groupement carbonyle par une face, activant ce carbonyle et favorisant l'attaque de l'hydrure par l'autre face. La présence du groupement méthyle *syn* de **14** favorise la complexation par la face *exo* moins encombrée<sup>32</sup> et donc l'attaque indispensable de l'hydrure par la face *endo* fournissant le céto-alcool *exo* **15<sub>exo</sub>**.



(i) 1.0 eq. Br<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>, 0 °C, 2 h (ii) 1.1 eq. *t*-BuOK, THF, -78 °C à 20 °C, 3 h (iiiA) 1.0 eq NaBH<sub>4</sub>, MeOH, -78 °C, 2 h (iiiB) 1 eq. NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, -78 °C, 0.2 h (iv) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10 °C, 0.8 h (v) (a) 6 eq. KOH, DMSO +H<sub>2</sub>O 4-1, 70 °C, 4h (b) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

Schéma 3

Cependant, un des problèmes de cette synthèse est la relative difficulté d'accès à la dicétone bicyclique **14** de départ (Schéma 3) en raison de la faible sélectivité lors de la monobromation de la diméthyle dimédone **8** et de la difficulté de purification<sup>28,35,36</sup> (départ **8**, monobromé **9**, dibromé **10** 10/75/15-65% isolé en mono **9** après chromatographie sur gel de silice au toluène).

## 1.2.1.1.1.2. Impliquant la fragmentation de la 3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione

Notre laboratoire s'est aussi intéressé à la fragmentation directe de la dione bicyclique **14**.<sup>24</sup> Il est apparu que le traitement de **14** par un excès d'hydroxyde de sodium

dans un mélange DMSO-H<sub>2</sub>O à 70 °C en présence d'oxygène moléculaire présent dans le milieu conduisait à l'acide *trans*-3-(2-hydroxy-2-méthyl-propionyl)-2,2-diméthyl-cyclopropane carboxylique **17<sub>trans</sub>**, résultant d'une série de réactions en cascade impliquant dans le même pot une succession exceptionnelle d'étapes individuelles tel que (a) la fragmentation de la 1,3-dicétone, (b) une isomérisation de l'énolate qui conduit à l'isomérisation *cis-trans* au niveau du cyclopropane et finalement (c) une oxydation régiosélective de l'énolate *trans* par l'oxygène moléculaire présent dans le milieu réactionnel.<sup>24</sup> L'ester *trans*-chrysanthémique (**rac**)-**2a<sub>Me</sub>** est alors généré par une séquence impliquant l'estérification, la réduction et l'oléfination selon la méthode décrite par Corey et Winter<sup>37-39</sup> de la molécule **19<sub>trans</sub>** (Schéma 4).

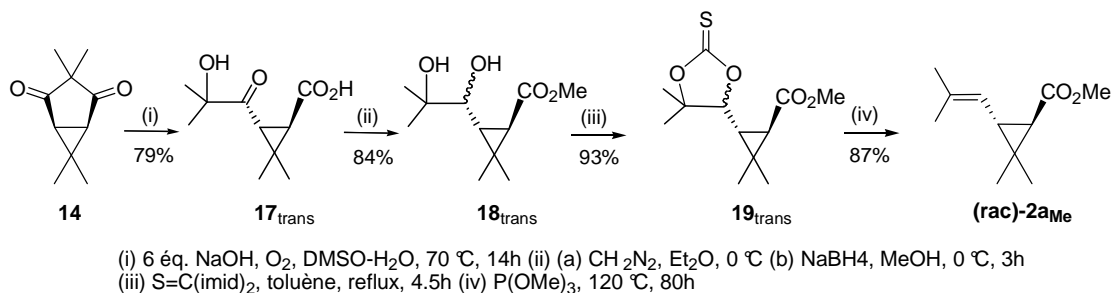


Schéma 4

D'une manière apparentée, la synthèse du *cis*-chrysanthémate de méthyle (**rac**)-**2b<sub>Me</sub>** a pu être réalisée par le clivage en milieu acide du produit résultant de l'oxydation, par le *m*-CPBA, de l'énol-lactone **20**, elle-même obtenue par réarrangement photochimique de la dicétone **14**.<sup>24</sup> La séquence, préalablement développée sur l'homologue *trans* (Schéma 4), impliquant une réaction d'estérification, de réduction et d'oléfination selon la réaction de Corey-Winter<sup>37-39</sup> a alors pu être appliquée de manière similaire (Schéma 5).

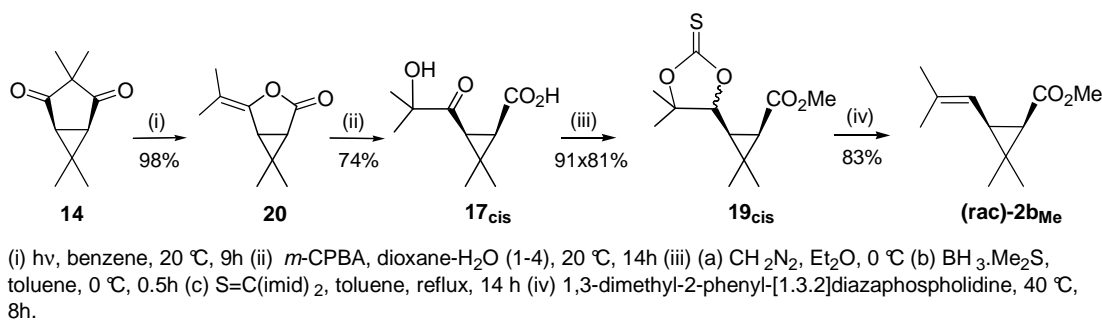


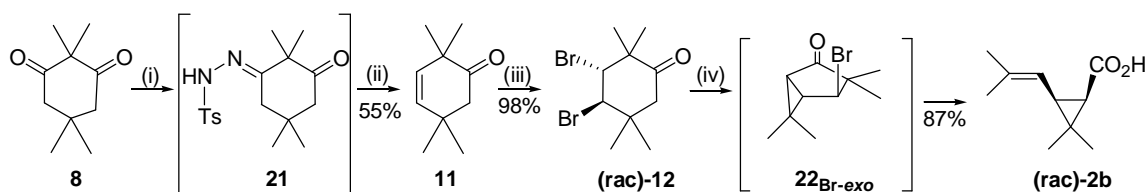
Schéma 5

Il avait également été tenté, mais sans succès, d'adapter les approches décrites dans les Schéma 4 et 5 à la synthèse du (1*R*)-*cis*-chrysanthémate de méthyle scalémique (**1R**)-**2b<sub>Me</sub>**.

Dans le premier cas (Schéma 4), il avait été essayé de réaliser la fragmentation de la β-dicétone **14** au moyen d'un alcoolate scalémique ou en utilisant un alcool achiral en présence d'un catalyseur chiral. Dans le second cas (Schéma 5), il avait été essayé de promouvoir une réaction de Norrish photo-induite de type I énantiosélective en présence d'un acide de Lewis chiral espérant une complexation d'un des deux groupements carbonyle énantiotopiques, discriminant ainsi leur susceptibilité à la lumière et favorisant donc la formation du dérivé **20** scalémique.

#### 1.2.1.1.2. Impliquant la 2,2,5,5-tétraméthyl-3-cyclohexènone

Une autre voie de synthèse d'acide *cis*-chrysanthémique (**(rac)-2b**), toujours au départ de diméthyle dimédone **8**, a également été mise au point par notre laboratoire.<sup>40</sup> Elle implique la cétone prochirale  $\beta,\gamma$ -insaturée **11** qui a été générée au départ de **8** en impliquant comme étape clé la réaction de Bamford-Stevens.<sup>41,42</sup> Le régiocontrôle de la réaction de la tosylhydrazine avec **8** n'étant pas parfait,<sup>43-45</sup> la réaction a été effectuée à température ambiante même si cela nécessitait 7 jours de réaction. La céto-oléfine **11** a été obtenue par réaction sur le mélange brut de (diméthyle dimédone **8**/hydrazone **21**/dihydrone).<sup>40</sup> A partir de ce point, la transformation de **11** en acide *cis*-chrysanthémique (**(rac)-2b**) est très courte et efficace. L'addition de brome sur la double liaison C,C, en présence d'acétamide permettant d'éviter toute réaction en  $\alpha$  de la fonction carbonyle,<sup>46</sup> s'effectue tel une titration avec un excellent rendement.<sup>40</sup> Le traitement du dibromé (**(rac)-12**) ainsi obtenu, dans les conditions décrites précédemment par notre groupe pour la fragmentation des sulfonates,<sup>22,23,27</sup> permet la cyclisation/fragmentation "one-pot" via l'intermédiaire **22<sub>Br-exo</sub>**, fournissant après hydrolyse acide, l'acide *cis*-chrysanthémique (**(rac)-2b**) avec un très bon rendement (Schéma 6).<sup>40</sup>



(i) 1.1 eq. TsNHNH<sub>2</sub>, anhydrous EtOH, 20°C, 7 d (ii) 5 eq. HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ONa, ethyleneglycol, 180°C, 0.5 h (iii) 1 eq. Br<sub>2</sub>, 0,1 eq. AcNH<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>, 0°C (iv) (a) 6 eq. KOH, DMSO-H<sub>2</sub>O (4/1), 70°C, 2h (b) aq. HCl

Schéma 6

Il est intéressant de noter que l'hydroxyde de potassium dans du DMSO aqueux permet conjointement la cyclisation fournissant l'intermédiaire **22<sub>Br-exo</sub>** et sa fragmentation de type Grob produisant, après acidification, l'acide *cis*-chrysanthémique (**(rac)-2b**). Notre groupe avait également montré qu'il était possible de produire l'*exo*- $\beta$ -bromo-cétone bicyclique **22<sub>Br-exo</sub>**, avec d'excellents rendements, par réaction de la dibromo-cétone (**(rac)-12**) avec du LDA ou du *t*-BuOK (1 éq. LDA, THF, -78 °C, 1 h, 86 % ou 2 éq. *t*-BuOK, 23 °C, 2 h, 94 %)<sup>40</sup> qui, par réaction dans les conditions de fragmentation, fournit après hydrolyse acide, l'acide *cis*-chrysanthémique (**(rac)-2b**).

#### 1.2.1.2. Au départ de la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexan-1,4-dione

En addenda des résultats préalablement présentés sur la transformation de la diméthylidimédone **8**, nous souhaitons discuter une autre approche décrite par le groupe de d'Angelo, au départ de la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexan-1,4-dione **23**, isomère de position de la diméthyle dimédone **8**.<sup>47</sup> Celle-ci nécessite la transformation d'une des deux fonctions cétones en bon groupe partant pour permettre la cyclisation intramoléculaire. Dans ce but, la dione **23**, dont une des deux fonctions carbonyle est protégée sous forme d'énolate, est réduite en alcool (**(rac)-24**) et celui-ci est transformé en mésylate (**(rac)-25**). L'oxydation de ce dernier composé par l'acide *méta*-chloroperbenzoïque fournit la lactone à sept chaînons (**(rac)-26**, qui est cyclisée par le *tert*-amylate de sodium en chrysanthémolactone (**(rac)-27**, précurseur direct de l'acide *cis*-chrysanthémique (**(rac)-2b**) (Schéma 7).<sup>48</sup>



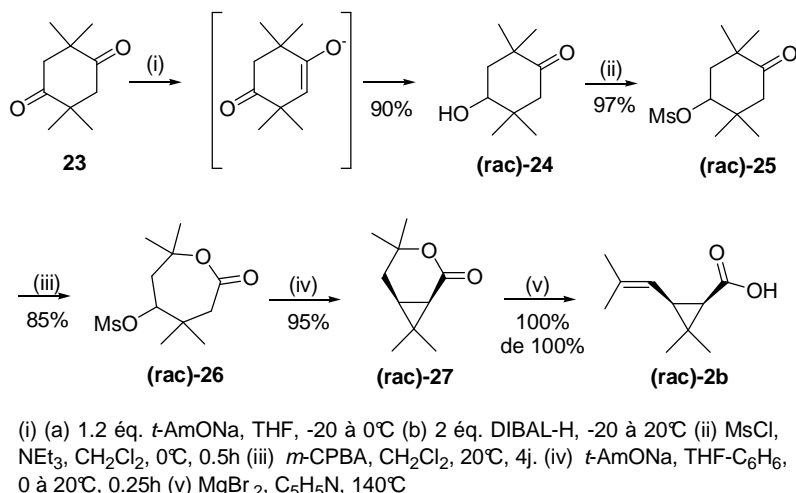


Schéma 7

## 1.2.2. Synthèses énantiosélectives

### 1.2.2.1. Au départ de la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexa-1,3-dione

Sur le modèle de synthèse proposé au Schéma 3, notre laboratoire a également publié une version asymétrique<sup>27,49</sup> avec comme étape énantiosélective la désymétrisation enzymatique du diacétate prochiral **28** (Schéma 8).

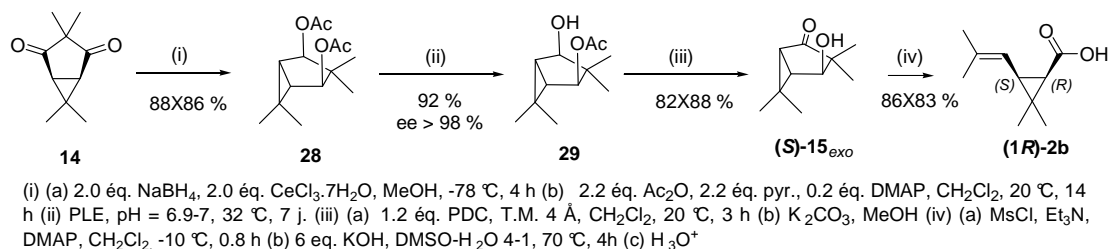
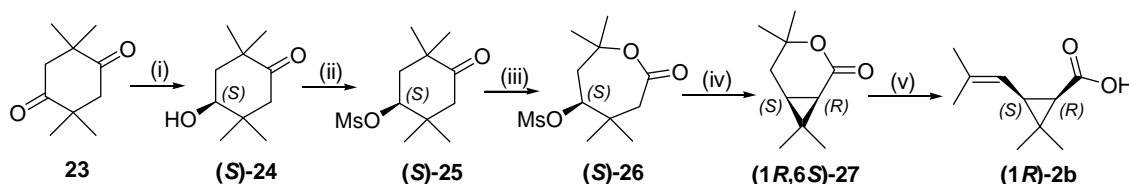


Schéma 8

En effet, le (*S*)-céto-alcool *exo* (*S*)-**15<sub>exo</sub>** peut être obtenu au départ de la dione **14**. Cela implique dans un premier temps la di-réduction de cette dernière au moyen du réactif de Luche (NaBH<sub>4</sub>/CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O) et l'estérification du diol di-*exo* ainsi obtenu en diacétate **28**. Ce dernier est à même de subir la mono-déacétylation<sup>50-53</sup> enzymatique au moyen de la Pig Liver Esterase (PLE, tampon phosphate 0,1 M à pH 6,9-7) permettant ainsi d'obtenir l'alcool-acétate **29** optiquement actif avec de bons rendements et une excellente énantiosélectivité.<sup>27</sup> L'oxydation du groupement hydroxyle de **29** suivit de l'hydrolyse de l'acétate fournit donc le (*S*)-céto-alcool *exo* (*S*)-**15<sub>exo</sub>** précurseur d'acide (*1R*)-*cis*-chrysanthémique (*1R*)-**2b** comme représenté au Schéma 8.

### 1.2.2.2. Au départ de la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexa-1,4-dione

Une version scalémique basée sur le modèle de synthèse proposé au Schéma 7 a également été publiée. Celle-ci implique comme étape asymétrique la réduction microbienne de la dicétone **23**,<sup>47,54</sup> fournissant l'alcool optiquement actif (*S*)-**24** correspondant avec un excellent excès énantiomérique et un bon rendement chimique (Schéma 9). Le reste de la synthèse conduisant à l'acide (*1R*)-*cis*-chrysanthémique (*1R*)-**2b** étant identique à celle décrite en version racémique.

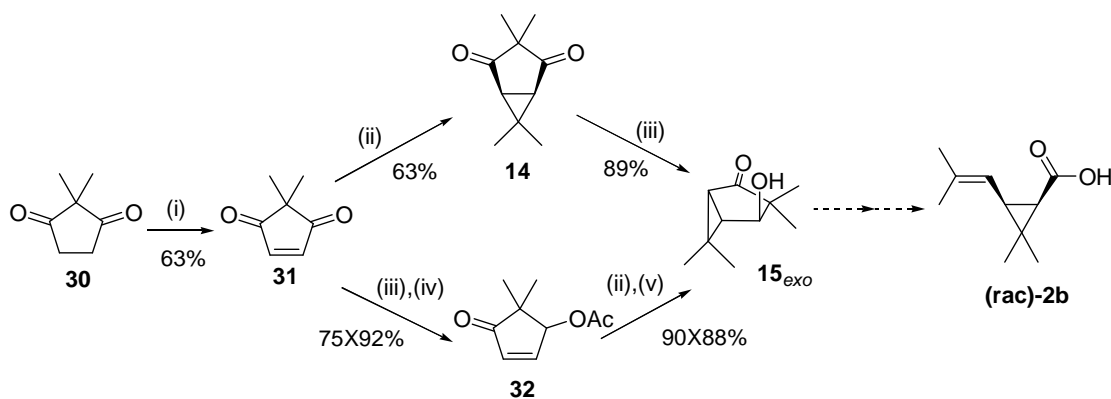


(i) réduction microbienne, 70%, ee>98% ; (ii) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 0.5h, 97% ; (iii) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 4j., 85% ; (iv) *t*-AmONa, THF-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 0°C-20°C, 0.25h, 95% ; (v) MgBr<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, 140°C, 100%, de 100%, ee>98%

Schéma 9

### 1.2.3. Autres voies d'accès à la 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one

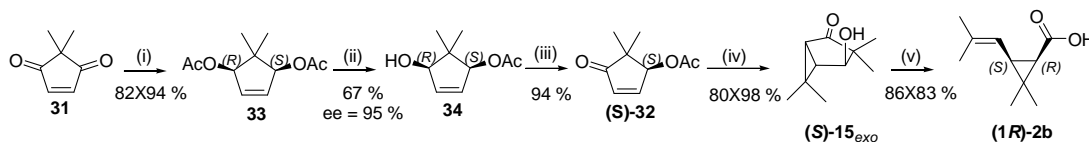
Comme nous l'avons montré précédemment, la dione **14** ou le céto-alcool *exo* **15<sub>exo</sub>** (Schéma 3) sont des intermédiaires importants dans la synthèse de l'acide chrysanthémique à partir de la diméthyle dimédone **8**. Notre laboratoire a également montré qu'il était possible d'accéder à la dione **14** ou au céto-alcool bicyclique *exo* **15<sub>exo</sub>** par réaction de cyclopropanation de la cyclopentène-dione **31** ou de la  $\gamma$ -alkoxy-cyclopentènone **32** respectivement au moyen de l'isopropylidène diphénylsulfurane (Schéma 10).



(i) 2.2 eq. CuBr<sub>2</sub>, MeOH, reflux, 2 h (ii) Me<sub>2</sub>C=SPh<sub>2</sub>, LiBF<sub>4</sub>, DME, -78 °C, 1 h then 20 °C, 1 h (iii) 1 eq. NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, -78 °C, 0.2 h (iv) Ac<sub>2</sub>O, pyridine, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 14 h (v) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH

Schéma 10

Une version asymétrique de l'approche par cyclopropanation au moyen d'isopropylidène diphénylsulfurane a également été décrite par notre groupe. Celle-ci, de nouveau, tirait avantage de la mono-déacétylation du (1R,3S) diacétate prochiral **33** (Schéma 11) au moyen d'un mélange de Pig Liver Estérase (PLE) et de Placental Alkaline Phosphatase (PLAP), dans un tampon phosphate 0,1 M à pH 7.0 et oxydation de l'alcool acétate optiquement actif **34** résultant, permet d'obtenir le (S)-céto-acétate (S)-**32**.<sup>49</sup> Ce dernier, par cyclopropanation au moyen d'isopropylidène diphénylsulfurane<sup>55</sup> et hydrolyse de l'acétate, permet de nouveau d'obtenir le (S)-céto-alcool *exo* (S)-**15<sub>exo</sub>** précurseur de l'acide (1R)-*cis*-chrysanthémique (1R)-**2b** (Schéma 11).



(i) (a) 2.0 éq.  $\text{NaBH}_4$ , 2.0 éq.  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 3 h (b) 2.2 éq.  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 2.2 éq.  $\text{pyr.}$ , 0.2 éq.  $\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 14 h (ii)  $\text{PLE+PLAP}$ , tampon phosphate 0.1 M  $\text{pH} = 7$ - $\text{MeOH}$  9-1,  $20^\circ\text{C}$ , 43 h (iii) 1.2 éq.  $\text{PDC}$ , T.M. 4 Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 3 h (iv) (a) 1.2 éq.  $\text{Me}_2\text{C}=\text{SPh}_2$ ,  $\text{LiBF}_4$ ,  $\text{DME}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h puis  $20^\circ\text{C}$ , 1 h (b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$  (v) (a)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10^\circ\text{C}$ , 0.8 h (b) 6 éq.  $\text{KOH}$ ,  $\text{DMSO-H}_2\text{O}$  4-1,  $70^\circ\text{C}$ , 4 h (c)  $\text{H}_3\text{O}^+$

Schéma 11

## 1.3.Synthèses industrielles de la deltaméthrine 1c

### 1.3.1. Par isomérisation de l'acide (1S)-*trans*-chrysanthémique

Une première synthèse industrielle de la deltaméthrine **1c**, mise au point par la compagnie Roussel-Uclaf, est basée sur la synthèse de l'acide *trans*-chrysanthémique racémique (**rac**)-**2a** au départ de l'éthyle 3-méthyl-2-buténoate **35**, de la 3-méthyl-buténysulfone **36** et de l'éthylate de sodium (Scheme 12).

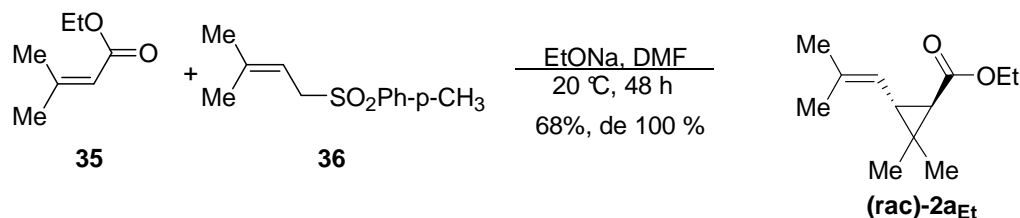


Schéma 12

Elle implique la résolution du mélange racémique d'acide *trans*-chrysanthémique (**rac**)-**2a** au moyen de la D-thréo base dérivée du chloramphenicol ((1*R*,2*R*)-1-(4-nitro-phényl)-2-diméthylaminopropane diol). L'acide (1*R*)-*trans*-chrysanthémique (**1R**)-**2a** ainsi isolé a pu être transformé en **S-1d** à usage domestique alors que son énantiomère l'acide (1*S*)-*trans*-chrysanthémique (**1S**)-**2a**, sans intérêt tel quel, a pu être isomérisé en acide (1*R*)-*cis*-chrysanthémique (**1R**)-**2b** tirant avantage de l'épimérisation, en milieu basique, en C-1 de l' $\delta$ -hydroxy-ester **37** et subséquente lactonisation qui fixe la stéréochimie *cis* en conduisant à la  $\gamma$ -lactone **38**, un des isomères de **2**.<sup>18,56,57</sup> L'ouverture du cycle lactonique de **38**, catalysée par un acide de Lewis, en (**1R**)-**2b** suivi de l'ozonolyse réductrice, permet de retirer la partie isopropylidène et produit l'acide *cis*-hemicaronique **7** correspondant ou son lactol cyclique à 5 chaînons **39**.<sup>56,57</sup> La réaction de Wittig modifiée au moyen de tétrabromure de carbone et de triphénylphosphine permet l'introduction de l'entité dibromométhylène conduisant à l'acide deltaméthrinique **6** précurseur de la deltaméthrine **1c** (Schéma 13).<sup>56,57</sup>

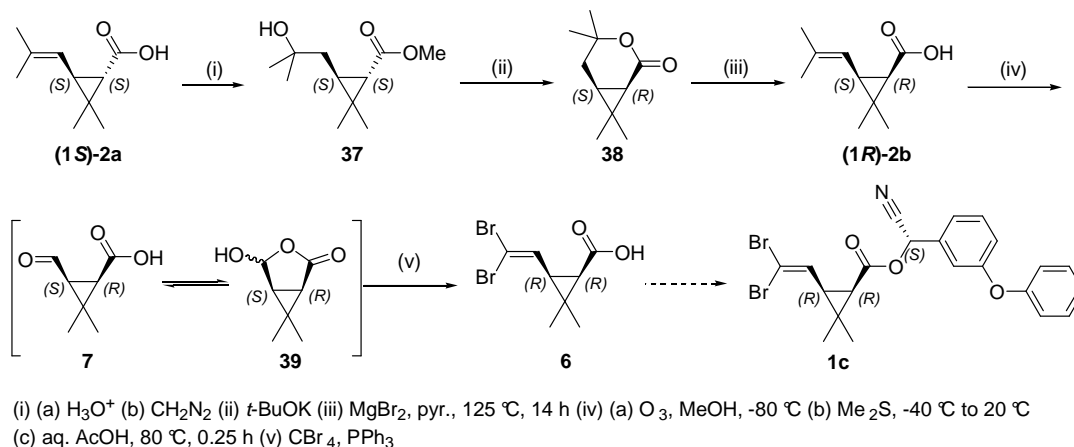


Schéma 13

### 1.3.2. Au départ du (*d*)- $\Delta^3$ -carène 40

#### 1.3.2.1. Stratégies

L'acide deltaméthrinique **6** peut être généré à partir du (*d*)- $\Delta^3$ -carène **40a**, un monoterpène scalémique naturel qui est tellement bon marché qu'il coûte moins que les solvants usuels utilisés en synthèse organique. Le (*d*)- $\Delta^3$ -carène **40a** est présent dans l'huile essentielle du turpentine indien ou scandinave et dans les aiguilles du pin sylvestre et est commercial. Les  $\Delta^3$ -carènes **40** ne possèdent pas seulement l'entité cyclopropane *gem*-diméthylée présente dans les acides pyréthroïques mais aussi une double liaison C,C précurseur de la partie acide carboxylique et de la chaîne latérale vinylique après transformations appropriées des groupements fonctionnels. Dans le Schéma 14, nous présentons les diverses stratégies à même de fournir des acides carboxyliques vinyl-cyclopropaniques à partir du  $\Delta^3$ -carène **40**. Cela nécessite (i) de réaliser le clivage de sa double liaison C,C lors d'une étape appropriée, (ii) d'éviter, à chacune des étapes, la génération d'un intermédiaire achiral, (iii) de sélectionner la position des groupements carboxylique et vinylique pour obtenir, à la fin de la synthèse, la stéréochimie requise. La stratégie présentée dans le Schéma 14, entrée b est la seule qui permet la synthèse de l'acide deltaméthrinique **6**.

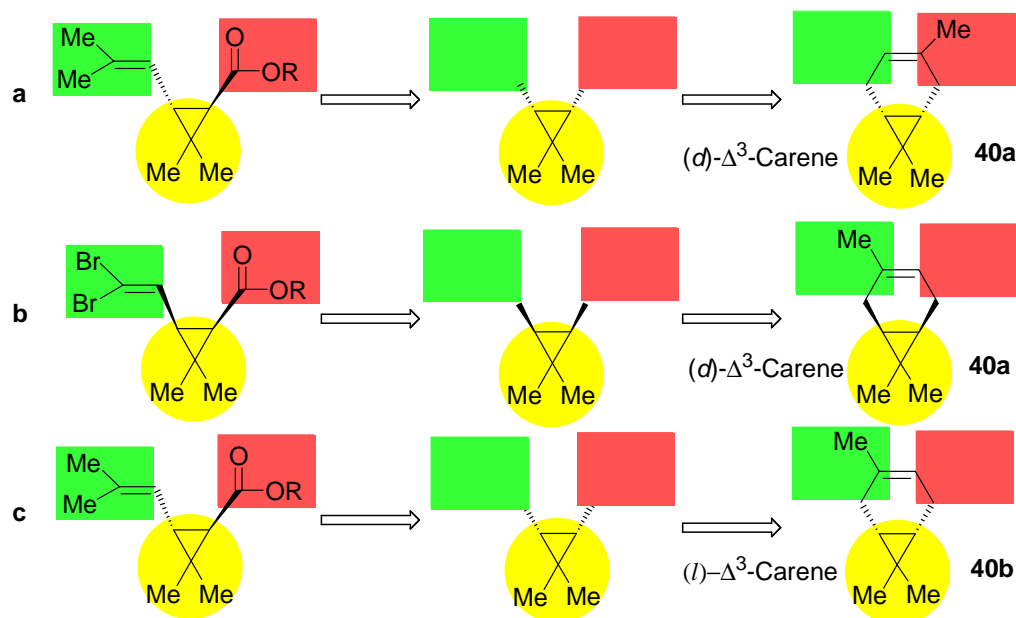
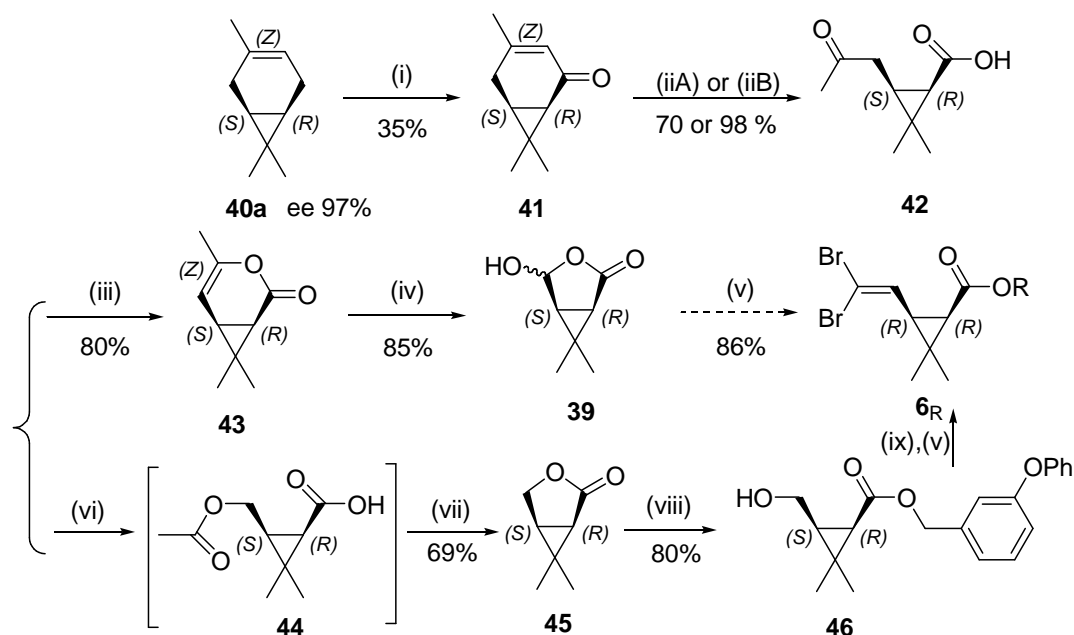


Schéma 14

### 1.3.2.2. Application

Plusieurs synthèses de l'acide deltaméthrinique **6** au départ de (*d*)- $\Delta^3$ -carène **40a** ont été décrites dans la littérature mais toutes ont le désavantage d'impliquer un nombre conséquent d'étapes et donc de diminuer le rendement global de la synthèse. Les deux méthodes présentées au Schéma 15 souffrent du faible rendement en car-3-en-5-one **41** (<20%) résultant de l'oxydation en position allylique du carène **40a** catalysée par un métal de transition. Mais, du fait que toutes les autres étapes s'effectuent avec de bons rendements et que cette étape à faible rendement intervient en début de synthèse, ceci n'est pas aussi préjudiciable qu'il peut paraître. En fait, ces méthodes ont été utilisées à l'échelle industrielle par la compagnie Roussel-Uclaf. De plus, le rendement global de la réaction (<20%) a pu être amélioré à 35% par l'utilisation d'acétonate de cobalt<sup>58</sup> ou de stéarate de cobalt<sup>59</sup> comme catalyseurs d'une part et d'autre part, le fait de conduire la réaction à un faible taux de conversion et de mettre en réaction le produit brut contenant l'espèce hydroperoxyde instable dans l'eau à température ambiante,<sup>59</sup> permet la séparation aisée du produit désiré **41** et du carène **40a** n'ayant pas réagi ce qui permet de le recycler.

La synthèse de l'acide deltaméthrinique **6** ou de son ester benzylique a pu être menée à bien selon deux stratégies qui impliquent la rupture de la double liaison C,C de l'énone **41** au moyen de permanganate de potassium<sup>60</sup> ou mieux d'ozone<sup>58</sup> conduisant au céto-acide **42**. La cyclisation par catalyse acide de ce dernier fournit l'énolacétate **43** qui après ozonolyse permet d'obtenir le biocartol **39** précurseur de l'acide deltaméthrinique **6** comme nous l'avons montré précédemment. Parallèlement à cela, par réaction de Bayer-Villiger de **42** fournissant l'intermédiaire **44**, suivi de sa cyclisation par catalyse acide, la (*1R,5S*)-6,6-diméthyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one **45**, également précurseur d'acide deltaméthrinique **6** ou de ses esters, est obtenue (Schéma 15).<sup>58,60</sup>



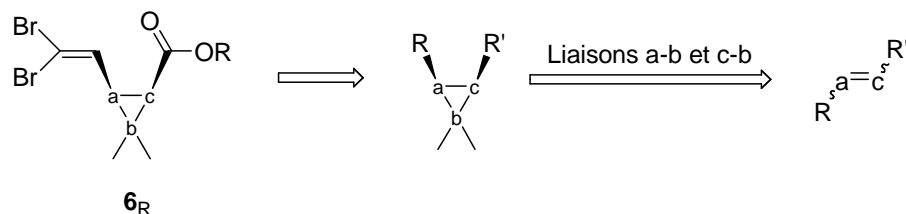
(i) O<sub>2</sub>, Co(acac)<sub>2</sub> (iiA) (a) KMnO<sub>4</sub>, AcOH-H<sub>2</sub>O, 25 °C, 1 h (b) SO<sub>2</sub>, 0-5 °C (iiB) (a) O<sub>3</sub>, AcOEt, 0-2 °C (b) Me<sub>2</sub>S, 0-5 °C (iii) Amberlyst-15, Ac<sub>2</sub>O, 30 °C, 3 h (iv) (a) O<sub>3</sub>, MeOH, 0-5 °C, 2.5 h (b) Me<sub>2</sub>S, 5 °C (c) aq. oxalic acid, 30 °C, 3 h (v) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (vi) (a) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 72 h, away from light (vii) HCl, MeOH-H<sub>2</sub>O, 25 °C, 18 h (viii) (a) NaOH, EtOH-H<sub>2</sub>O (b) 3-phenoxybenzyl bromide NEt<sub>3</sub>, EtOH, reflux, 3 h (ix) CrO<sub>3</sub>, pyr., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 2 h.

Schéma 15

## 1.4. Autres synthèses

Il existe cependant bien d'autres méthodes de synthèse de la deltaméthrine **6** ou de précurseurs décrites dans la littérature. Nous proposons de relever, à titre informatif, quelques méthodes de synthèses que nous jugeons les plus propices afin de décrire les tendances dans le domaine. La succession des diverses stratégies utilisées sera présentée selon le type de liaison(s) formée(s) lors de la création du motif cyclopropanique au cours de ses synthèses.

### 1.4.1. Par formation des liaisons a-b et c-b



#### 1.4.1.1. Synthèse totale au départ des fumarate et maléate

##### 1.4.1.1.1. Par résolution d'un mélange racémique

Une première synthèse d'acide deltaméthrinique **6** par formation des liaisons a-b et c-b implique l'esther monométhyle de l'acide (*d,l*)-*cis*-caronique **54** (Schéma 17). Cette synthèse tire avantage de l'accès aisé au *trans*-diéthyle caronate **51** au départ du diéthyle maléate **47** en réaction avec l'isopropylidène triphénylphosphorane **48**<sup>61</sup> ou du diéthyle fumarate **49** en réaction avec l'isopropylidène diphénylsulfurane **50** (Schéma 16), conduisant après quelques modifications fonctionnelles à l'esther monométhyle de l'acide (*d,l*)-*cis*-caronique **54** (Schéma 17).<sup>62,63</sup>

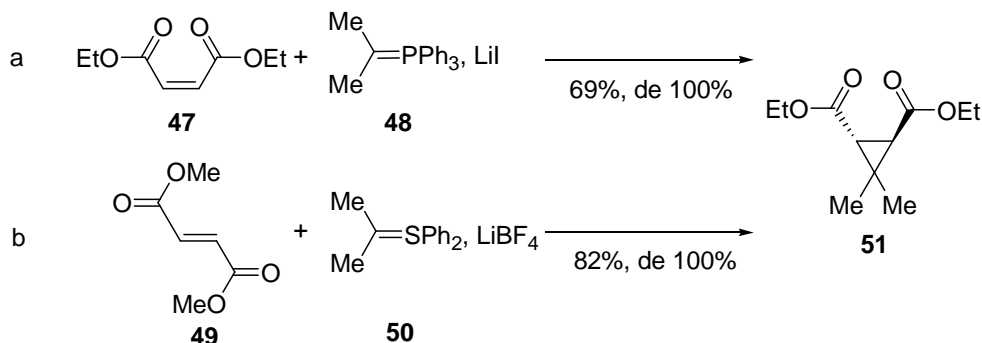
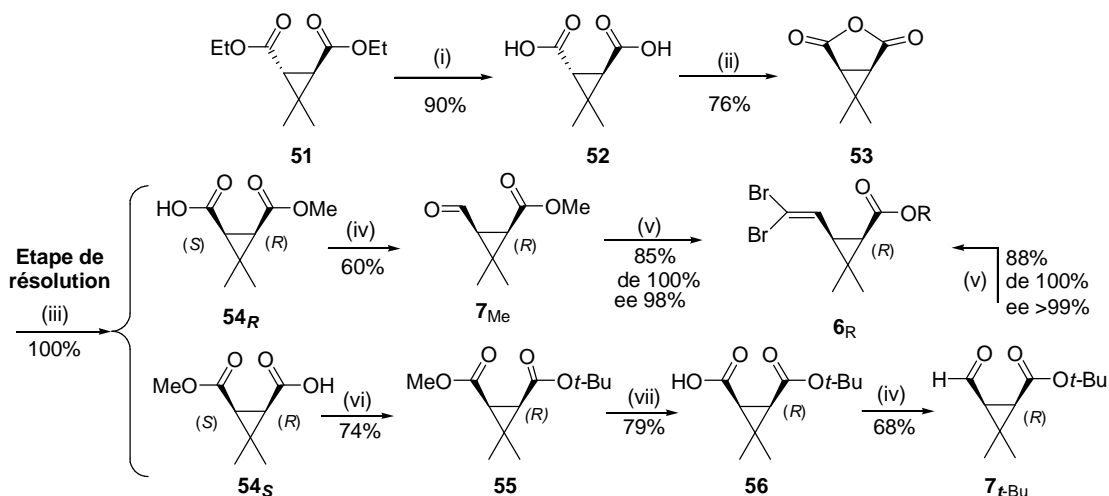


Schéma 16



(i) KOH, EtOH, reflux, 20h (ii) Ac<sub>2</sub>O, 220 °C, 6h, sealed tube or Ac<sub>2</sub>O, AcONa, distillation, 110°C (iii) (a) MeONa, MeOH, 0°C, 0.1 h (b) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> (c) (+)-(α)-methylbenzylamine, Me<sub>2</sub>C=O (0.23 M), 20 °C, 24 h, selective precipitation (d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 20 °C, 1 h (e) HCl, 1.01 eq.; **54<sub>R</sub>**: 25 % yield ee 98 %; **54<sub>S</sub>**: 25 % yield ee 98 % (iv) (a) B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>, THF, 20 °C, 3 h (b) CrO<sub>3</sub>, pyr., HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 3 h (v) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 0.15 h (vi) isobutene, trace of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C (vii) (a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH-H<sub>2</sub>O, 70 °C, 15 h (b) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

Schéma 17

Les étapes clés de cette synthèse sont :

- L'efficace résolution de l'esther monométhyle de l'acide (*d,l*)-*cis*-caronique **54** au moyen de la (+)-(α)-méthylbenzylamine;<sup>62,63</sup>
- L'accès aisé avec une excellente diastéréo- et énantiosélectivité, au moyen de pratiquement la même stratégie, à l'acide deltaméthrinique **6** au départ des deux énantiomères de l'esther monométhyle de l'acide (*d,l*)-*cis*-caronique **54** (Schéma 17);<sup>62,63</sup>

- c) La transformation originale de l'énantiomère **54<sub>S</sub>** en son pseudo-énantiomère **56** en prenant avantage de l'échange « formel » du carboxyle et du carboxylate au niveau du cyclopropane;<sup>62,63</sup>
- d) La réduction chemiosélective du groupement carboxyle de **54** et **56** en aldéhyde présent sur **7<sub>Me</sub>** et **7<sub>t-Bu</sub>** en deux étapes impliquant (i) la réduction en carbinol au moyen d'un complexe borane-THF<sup>62,63</sup> (ii) l'oxydation de ce dernier en aldéhyde au moyen d'un réactif au trioxyde de chrome.<sup>62,63</sup>

#### 1.4.1.1.2. Par induction asymétrique

De manière apparentée à la synthèse décrite au Schéma 17, notre groupe a proposé une autre synthèse impliquant comme réactifs de départ le di-(*l*)-phénylmenthyl fumarate **57** et l'isopropylidène triphénylphosphorane **48**<sup>64</sup> (Schéma 18). Cette synthèse nécessite l'isomérisation *trans-cis* contra-thermodynamique, au moyen d'une base, du méthyl cyclopropanecarboxylate **59<sub>trans</sub>** possédant un motif hydroxyméthylène sur le carbone adjacent en **59<sub>cis</sub>**, tirant avantage de la formation intermédiaire de la lactone bicyclique **45** (Schéma 18).<sup>65,66</sup>

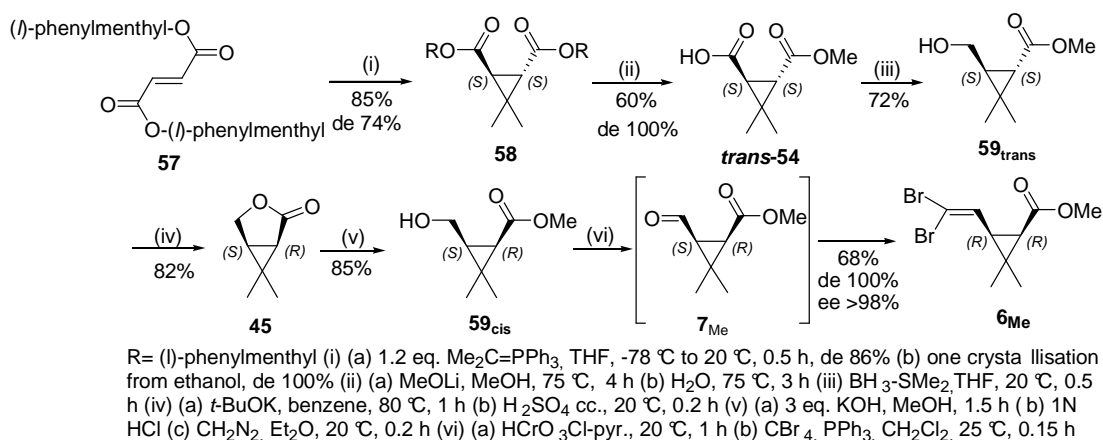


Schéma 18

#### 1.4.1.2. Synthèse totale au départ du bromobenzène

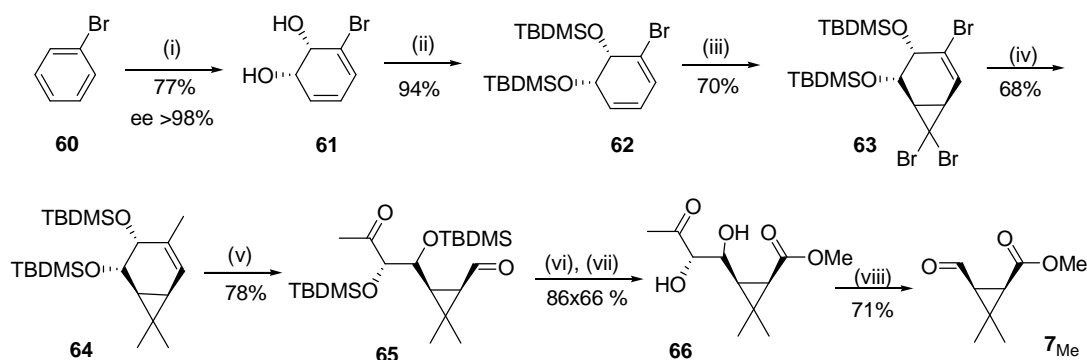
Une autre approche intéressante de l'acide deltaméthrinique **6** utilise un réactif de départ moins élaboré à savoir le bromobenzène **60** (Schéma 19).<sup>67,68</sup> Cette synthèse tire avantage de :

a) La présence de l'atome de brome sur le cycle aromatique qui favorise :

- La dihydroxylation régiosélective par catalyse microbiologique en position ortho et méta de l'atome de brome de **60**,
- La cyclopropanation régiosélective de la double liaison C,C la plus éloignée du bromure vinylique de **62**,
- Sa substitution par un méthylcuprate de haut-rang permettant de transformer le bromure vinylique présent dans **63** en double liaison trialkylsubstituée présente dans **64**. Ce composé réagit avec l'ozone pour engendrer le dérivé **65**;



- b) La diméthylation efficace des deux atomes de brome géminaux de **63** en même temps que la méthylation de l'atome de carbone vinylique portant l'atome de brome;
- c) La très bonne énantiosélectivité observée lors de la dihydroxylation de **60** et l'important effet directeur des deux gros groupements TBDMSO de **62** qui favorise la cyclopropanation au moyen de dibromocarbène par la face opposée. Ceci conduit quasi exclusivement au régioisomère **63**;
- d) La formation efficace du groupement fonctionnel aldéhydique de **7<sub>Me</sub>**, précurseur de l'acide deltaméthrinique **6** comme décrit précédemment, par clivage au moyen de tétraacétate de plomb du β-diol de **66**.



(i) *Pseudomonas putida*, O<sub>2</sub>, 24 h (ii) *t*-BuMe<sub>2</sub>SiCl, NEt<sub>3</sub>, THF-HMPA (iii) CHBr<sub>3</sub>, aq. NaOH, [PhCH<sub>2</sub>NEt<sub>3</sub>]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, benzène, 5-18 °C, 16 h (iv) Me<sub>2</sub>Cu(CN)Li<sub>2</sub>, MeI, THF-Et<sub>2</sub>O, -78 °C to 0 °C, 0.5 h (v) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 0.1 h then Me<sub>2</sub>S (excess), -78 °C to 18 °C, 16 h (vi) (a) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-méthyl-2-butène, *t*-BuOH-THF-H<sub>2</sub>O, 18 °C, 3 h (b) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (excess), Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 18 °C, 2 h (vii) TBAF.H<sub>2</sub>O, THF, 18 °C, 3 h (viii) Pb(OAc)<sub>4</sub>, CaCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 0.75 h.

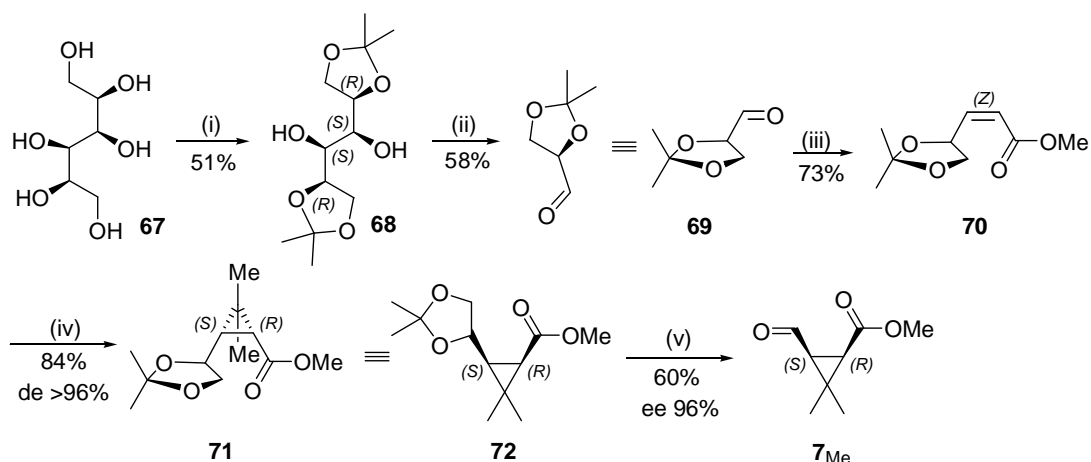
Schéma 19

### 1.4.1.3. Hémi-synthèses

#### 1.4.1.3.1. Au départ du D-mannitol

Une autre synthèse, adaptée de l'approche décrite par Mulzer<sup>69</sup> pour la synthèse du (1*R*)-*trans*-chrysanthémate de méthyle (**1R**)-**2a<sub>Me</sub>**, implique l'énoate-Z **70**, facilement préparé au départ du D-mannitol **67** et l'isopropylidène diphénylsulfurane **50** (Schéma 20).<sup>23,70-74</sup> Les avantages de cette synthèse sont :

- a) Le contrôle efficace de la stéréochimie lors de la synthèse de l'énoate-Z **70** au moyen du carbométhoxyméthylène triphénylphosphorane (Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me) et de l'acétonide du D-glycéraldéhyde **69** quand la réaction est menée dans le méthanol;
- b) Le très grand contrôle stéréochimique de la cyclopropanation qui est influencé par la stéréochimie Z de la double liaison C,C de **70** et par la stéréochimie en sa position γ;
- c) L'accès aisé à l'hémicarboxylate de méthyle **7<sub>Me</sub>**, précurseur de l'acide deltaméthrinique **6** comme montré précédemment, par déprotection du groupement fonctionnel acétonide présent dans **72** et le clivage du diol en résultant.



(i) 2,2-dimethoxypropane,  $\text{SnCl}_2$ , DME, 1.5 h, reflux (ii)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , THF, 0 °C, 0.2 h (iii) 2.5 eq  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ , MeOH, 0 °C, 3 h (iv)  $\text{Ph}_2\text{S}=\text{CMe}_2$ , DME, -78 °C, 0.2 h to -50 °C, 0.7 h to 20 °C, 0.3 h de 96% (v) (a) aq.  $\text{HClO}_4$ , THF, 20 °C, 6 h (b)  $\text{NaIO}_4$ , MeOH, phosphate buffer pH = 7.2, 20 °C, 1 h.

Schéma 20

#### 1.4.1.3.2. Au départ de l'acide (*R,R*)-tartarique

Une synthèse encore plus efficace utilise la même stratégie mais au départ d'un réactif facilement accessible, l'acide (*R,R*)-tartarique **73** (Schéma 21).<sup>23,70-74</sup> Elle possède les mêmes avantages que la synthèse décrite précédemment mais en plus :

- Une synthèse rapide et en peu d'étapes du *Z,Z*-(di)énoate **77**. Cette synthèse prend avantage de la formation aisée du diester **74** possédant la stéréochimie relative appropriée au niveau des deux carbones de l'acétonide. La réduction au moyen du DIBAL du diester **74** suivie de la réaction avec le carbométhoxyméthylène triphénylphosphorane engendre en un seul pot le diester **77**;
- Une addition de l'isopropylidène diphénylsulfurane **50** avec un très bon stéréocontrôle permettant d'obtenir **78** très efficacement;
- Une synthèse à économie d'atomes résultant d'aucune perte d'atome de carbone lors de la "déprotection" en **7Me** qui formellement "double" son rendement.

La cyclopropanation des deux doubles liaisons est stéréosélective si elle est effectuée au moyen d'isopropylidène diphénylsulfurane **50**. Elle engendre un composé **78** possédant deux entités cyclopropane carboxyiques de stéréochimie *cis* et provenant de l'attaque de chacune des doubles liaisons par la face Re (Schéma 21).

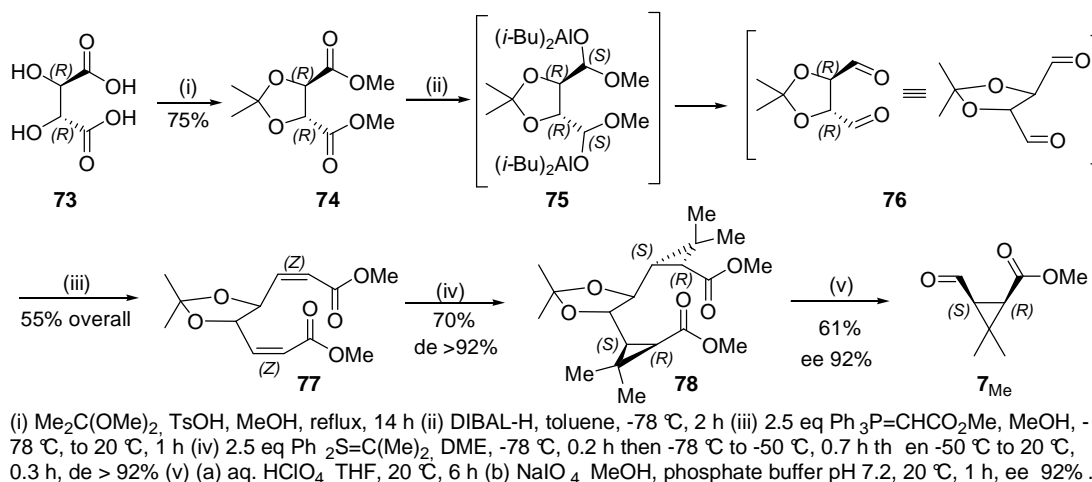


Schéma 21

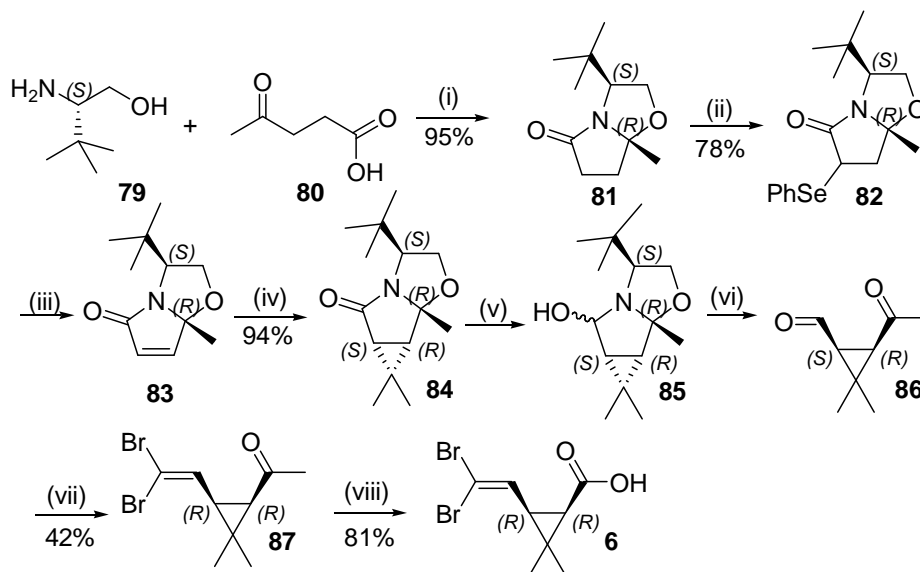
1.4.1.3.3. Au départ du L-(S)-*t*-leucinol

La construction du motif cyclopropanique possédant les deux substituants en *cis* présent dans l'acide deltaméthrinique **6** a aussi été effectuée au moyen de structure cyclique optiquement active tel que **83** possédant la fonction carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturée (Schéma 22).<sup>75,76</sup> L'induction asymétrique sur **83** est très importante du fait du transfert de la partie isopropylidène au moyen d'isopropylidène sulfuran **50** par la face opposée à celle où se situent les groupements méthyles et *tert*-butyle. Il est cependant surprenant de constater qu'un tel contrôle n'est pas effectif lorsque l'on utilise le 2-diazopropane qui pourtant est aussi capable de transférer une partie isopropylidène.<sup>75,76</sup>

Les autres avantages de cette méthode sont :

- a) Une synthèse aisée du motif carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé de **82** qui combine :
  - L'élaboration du motif à cinq chaînons présent dans le lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé combinant la condensation efficace du L-(S)-*t*-leucinol **79** avec l'acide 4-oxo-buténoïque **80**,
  - La réaction d'élimination de sélénosénoxyde;
- b) La transformation efficace de **84**, portant le lactame bicyclique et l'hémiacétal, dans un processus en deux étapes impliquant la réduction au moyen de DIBAL-H et l'hydrolyse acide-catalysée, en **86** possédant le motif cyclopropanique *gem*-diméthylé portant les groupements formyle et acétyle en position *cis* sur les deux autres carbones vicinaux;
- c) L'oléfination régiosélective du groupement formyle de **86** menant au groupement dibromovinyle de **87**, suivi de la transformation efficace du groupement acétyle en carboxyle présent dans **6** utilisant la réaction de dégradation de Hunsdiecker.

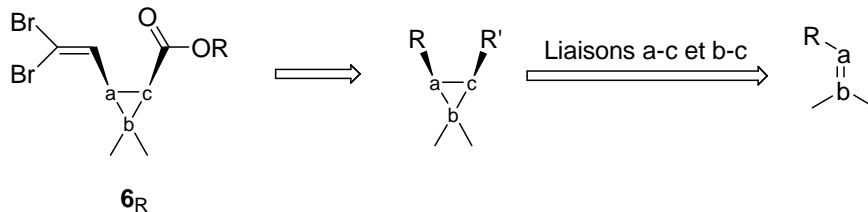
Il est également intéressant de noter que cette stratégie construit les deux chaînes latérales de **6** dans l'ordre inverse de celles qui impliquent la formation du motif dibromovinyle lors de la dernière étape de la synthèse.



(i) toluene (ii) (a) LDA, THF, -78 °C (b) PhSeBr, -78 °C, 4 h (ii i) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (iv) diphenylsulfonium isopropylide, de >99% (v) Red-Al, THF, 25 °C (vi) Bu<sub>4</sub>N-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O (1-1), 96 h, 25 °C (vii) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 0.15 h (viii) NaOH, Br<sub>2</sub>, -10 °C, 4 h then reflux 1 h.

Schéma 22

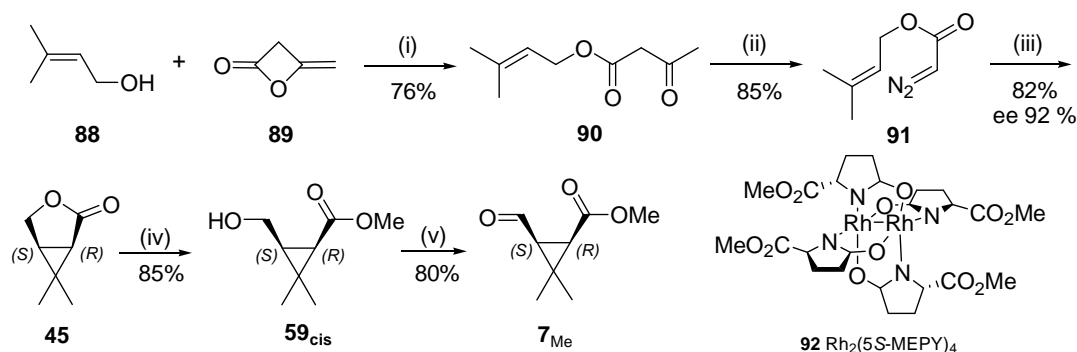
#### 1.4.2. Par formation des liaisons a-c et b-c



##### 1.4.2.1. Synthèse totale au départ du 3-méthyl-2-butèn-1-ol et du dicétène au moyen d'un catalyseur chiral

La synthèse décrite au Schéma 23 offre l'avantage d'être hautement spécifique produisant le stéréoisomère *cis* avec une très bonne énantiosélectivité.<sup>77,78</sup> La géométrie *cis* du motif cyclopropanique provient de la cyclopropanation intramoléculaire de la double liaison C,C trisubstituée résultant de la décomposition du diazoacétate présent dans **91** catalysée par le rhodium et fournissant le squelette carboné bicyclique [3.1.0] présent dans **45** et possédant les fonctionnalités appropriées. Le catalyseur liganté chiral au rhodium **92** utilisé en quantité catalytique offre également l'avantage du contrôle stéréofacial permettant d'obtenir **7<sub>Me</sub>** avec une excellente énantiosélectivité.

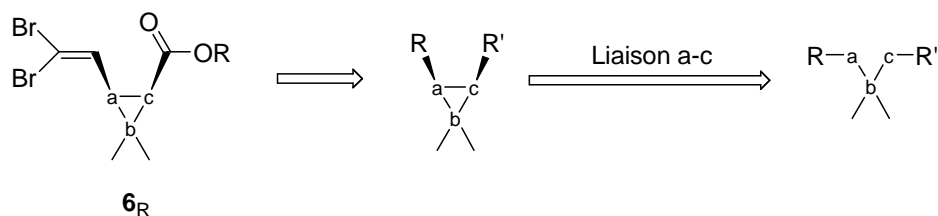
Cette méthode offre aussi l'avantage d'être extrêmement courte et de nécessiter les composés **88** et **89**, simples et commerciaux, comme réactifs de départ.



(i) NaOAc, 0 °C, 2 h then 80 °C, 1 h (ii) (a) *p*-toluenesulfonyl azide, NEt<sub>3</sub>, AcCN, 20 °C, 2 h (b) 1N NaOH, 20 °C, 0.75 h (iii) Rh<sub>2</sub>(5S-MEPY)<sub>4</sub> **92**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 12 h, ee 92 % (iv) (a) 3 eq. KOH, MeOH, 1.5 h (b) 1N HCl (c) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 20 °C, 0.2 h (v) (a) HCrO<sub>3</sub>Cl-pyr., 20 °C, 1 h

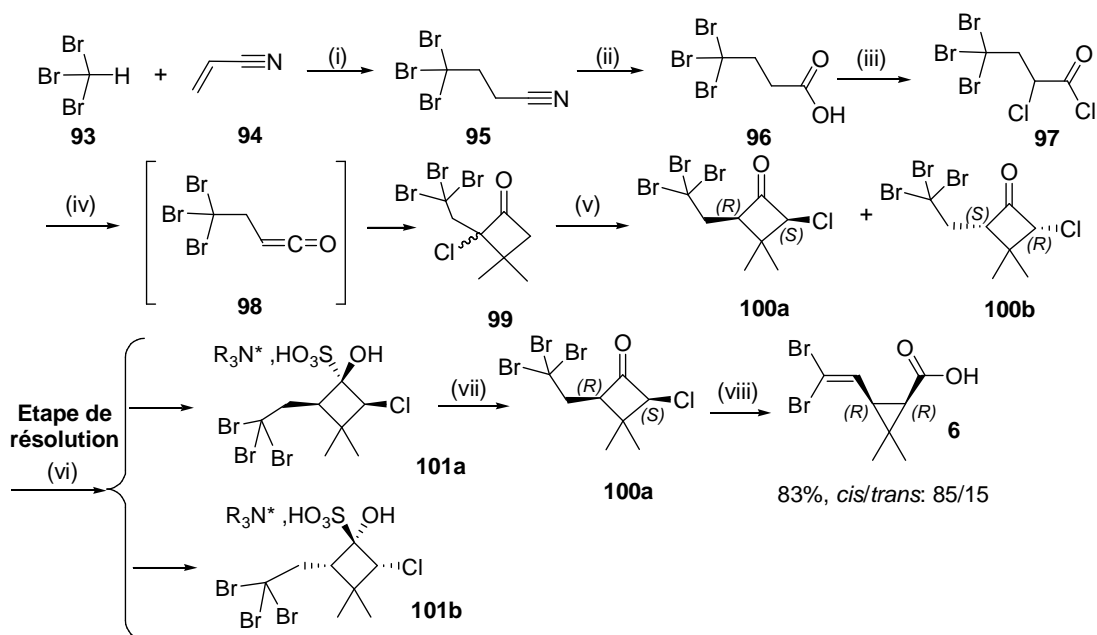
Schéma 23

### 1.4.3. Par formation de la liaison a-c



#### 1.4.3.1. Synthèse totale par réarrangement de Favorskii de la 2-chloro-3,3-diméthyl-2-(2,2,2-tribromo-éthyl)-cyclobutanone et résolution d'un mélange racémique

L'approche présentée au Schéma 24,<sup>79</sup> permet la synthèse de l'acide deltaméthrinique **6** par formation du cyclopropane à partir d'un composé possédant le squelette carboné complet. Elle tire avantage du réarrangement de Favorskii de la chloro-cyclobutanone optiquement active **100a** avec un relativement bon contrôle diastéréosélectif (de 70%). Cependant, comme décrit dans le Schéma 24, cette synthèse souffre de la séparation difficile du racémate **100a+100b**, provenant du "cine réarrangement"<sup>80,81</sup> hautement diastéréosélectif de l' $\alpha$ -chlorocyclobutanone **99** racémique. Celle-ci est obtenue par cycloaddition entre le cétène **98** et l'isobutylène.



(i) aq. KOH, MeCN, 25 °C, 23h (ii) HCl, 100 °C, 6h (iii) (a) SOCl<sub>2</sub>, 80 °C, 4h (b) SOCl<sub>2</sub>, NCIS, hv, 60 °C, 5h (iv) Me<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>, Zn (v) (a) 2.4 eq. aq. NaOH, 0 °C, 22 h, 95 °C, 3 h (b) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> (vi) (a) SO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, MeCN (b) (S)-Phenylethylamine "NR<sub>3</sub>" (c) crystallisation from EtOH-H<sub>2</sub>O (vii) aq. NaHCO<sub>3</sub>, 20 °C (viii) (a) aq. NaOH, 20 °C (b) 100°C, then H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

Schéma 24

## 2. Désymétrisation de la 3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione

### 2.1.Introduction

Il y quelques années, le groupe de Simpkins a décrit<sup>82</sup> une méthode rapide et efficace de désymétrisation de succimides possédant un cycle accolé de structure générale **102** impliquant la mutilation au moyen d'un amidure de lithium chiral **103** et le trappage in-situ au moyen de Me<sub>3</sub>SiCl à basse température (Schéma 25).

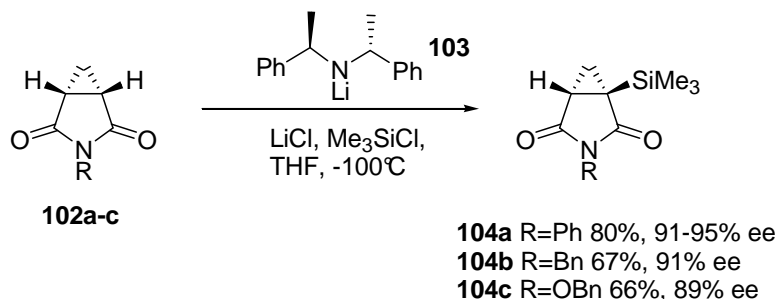


Schéma 25

Cette méthode donne d'excellents résultats et conduit à des imides mono-silylés **104a-c** avec des très bons rendements et des très bons degrés d'énantiosélectivité. La configuration absolue de certains des produits de désymétrisation a été déterminée par analyse de diffraction des rayons-X des cristaux obtenus. Cette réaction a également été généralisée à d'autres succinimides bicycliques toujours avec une excellente énantiosélectivité (Schéma 26).<sup>82</sup>

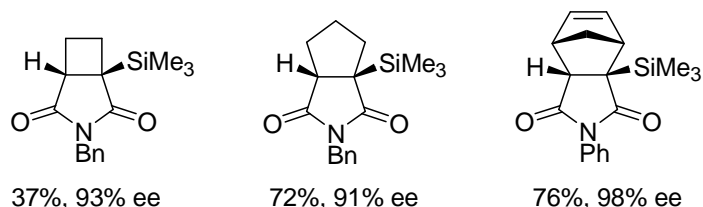


Schéma 26

De plus, il a été montré que la présence du groupement silylé à la jonction du bicyclic de **104a** pouvait induire un contrôle régiochimique au niveau des groupements carbonyles. En effet, la mono-réduction de **104a** au moyen de DIBAL s'est révélée être hautement

régio- et stéréosélective, fournissant exclusivement l'hydroxylactame **105a** résultant de la réduction du groupement carbonyle le plus éloigné du groupement triméthylsilyl (Schéma 27).<sup>82</sup>

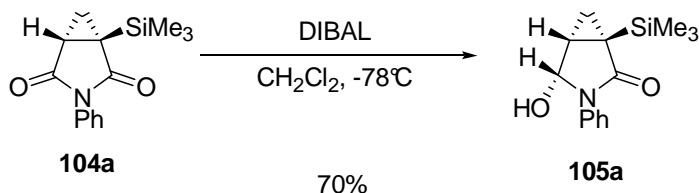


Schéma 27

Cette méthode a également été appliquée à la désymétrisation de la dione bicyclique **14** avec de très bons résultats, l'excès énantiomérique ayant été déterminé par analyse HPLC après transformation du dérivé silylé **106** en la tricétone **107** correspondante (Schéma 28).<sup>82</sup> Cependant, aucune preuve de la stéréochimie absolue du produit de désymétrisation **106<sub>S</sub>** ou **106<sub>R</sub>** n'avait été fournie.

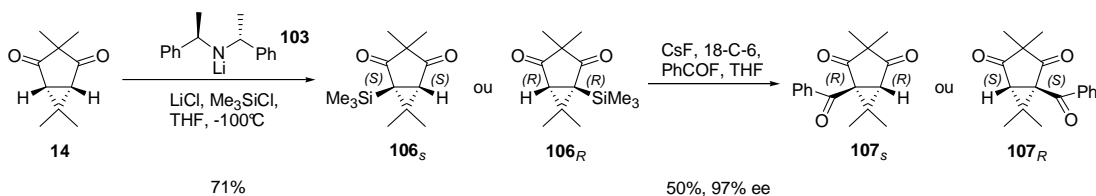


Schéma 28

## 2.2. Synthèse d'acide *cis*-chrysanthémique scalémique au départ de la 3,3,6,6-tétraméthyl-1-triméthylsilyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione

Nous avons donc décidé de reprendre ce travail et de l'appliquer à la synthèse d'acide *cis*-chrysanthémique **2b** optiquement actif selon le Schéma rétro-synthétique décrit au Schéma 29.<sup>25</sup> Cette recherche permettra de plus de confirmer la stéréochimie absolue de **108** par comparaison à des échantillons authentiques d'acide (1*R*)-*cis*-chrysanthémique (1*R*)-**2b** ou du céto-alcool *exo* (S)-**15<sub>exo</sub>**.

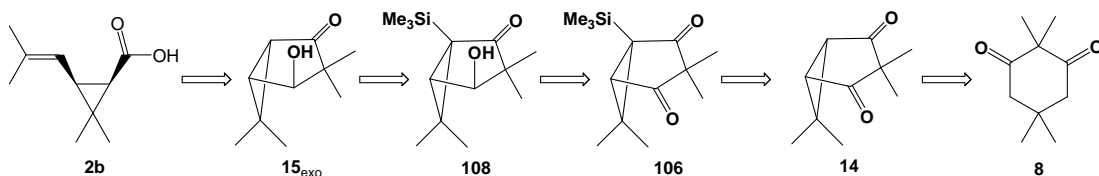


Schéma 29

### 2.2.1. Synthèse énantiosélective de la 3,3,6,6-tétraméthyl-1-triméthylsilyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione

Nous avons donc préparé le dérivé **106'** optiquement actif comme décrit par Simpkins<sup>82</sup> au départ de **14** avec un très bon rendement et un excellent excès énantiomérique (déterminé par HPLC chirale du dérivé **107'** correspondant). Nous avons ensuite effectué la mono-réduction du dérivé **106'** au moyen du réactif de Luche (CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O/NaBH<sub>4</sub>). Elle fournit régio- et stéréosélectivement le céto-alcool **108'** possédant le groupement hydroxyle en position *exo*.<sup>25</sup> Une analyse de diffraction des



rayons-X de son *p*-nitro-benzoate **109'**, nous a permis de conclure que cette réaction s'effectue avec un contrôle complet de la régio- et stéréochimie.<sup>83</sup> La réduction s'effectue par la face *endo* la plus encombrée sur le carbone du carbonyle le plus éloigné du groupement triméthylsilyl (Schéma 30).

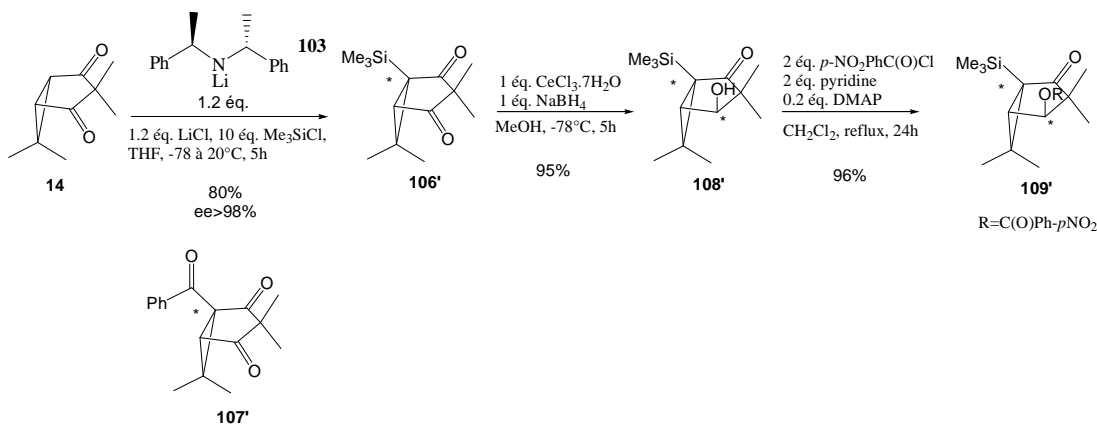


Schéma 30

### 2.2.2. Synthèse d'acide *cis*-chrysanthémique scalémique au départ de la 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tétraméthyl-1-triméthylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one

La désilylation de **108'** au moyen du fluorure de tétrabutyle ammonium<sup>25</sup> monohydrate fournit le céto-alcool *exo* **15'** dont le pouvoir rotatoire a pu être comparé aux valeurs d'un échantillon authentique. Nous avons mesuré une valeur  $[\alpha]_{20}^D$  de  $+137.8^\circ$  ( $C=0.92$  dans  $\text{CHCl}_3$ ) qui comparée aux valeurs d'un échantillon authentique,  $[\alpha]_{20}^D$  de  $+138.4^\circ$  ( $C=0.92$  dans  $\text{CHCl}_3$ ) pour l'énantiomère (*S*)-**15**<sub>exo</sub> nous indique que l'énantiomère formé est le composé (*S*)-**15**<sub>exo</sub> et confirme l'excès énantiomérique >98% observé par analyse par HPLC chirale de l'analogue **107'** du composé bicyclique silylé **106'** fixant la stéréochimie *S* au produit de désymétrisation majoritaire (*S*)-**106** (Schéma 31).<sup>25</sup>

Nous souhaitons transformer le céto-alcool optiquement actif (*S*)-**15**<sub>exo</sub> en acide (1*R*)-*cis*-chrysanthémique (**1R**)-**2b** selon le protocole décrit par notre groupe au Schéma 3. Celui-ci implique la transformation du groupement hydroxyle de (*S*)-**15**<sub>exo</sub> en mésylate (*S*)-**16**<sub>exo</sub> suivi de sa réaction avec l'hydroxyde de potassium dans le DMSO aqueux qui effectue la fragmentation de type de Grob (Schéma 31).<sup>22</sup> Mais à notre grande surprise cette dernière étape a conduit à l'acide *cis*-chrysanthémique **2b** avec un rendement extrêmement faible (<7%, moyenne de 5 essais)<sup>25</sup> contrairement à ce qui avait été décrit précédemment (rendement > 86%).<sup>22</sup> Nous avons répété la réaction en effectuant quelques modifications de concentration et de temps de réaction sans en améliorer de façon significative le rendement.

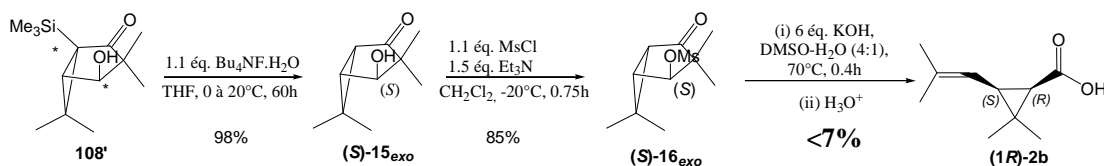


Schéma 33

Nous avons donc décidé d'initier une recherche afin de trouver une solution à ce problème inattendu.

## 2.3. Fragmentation des sulfonates *exo* dérivés de la 4-hydroxy-3,3,6,6-tétraméthyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one

Une étude détaillée des produits de réaction fait apparaître que l'acide *cis*-chrysanthémique (**rac**)-**2b** est bien formé, après hydrolyse acide du mélange résultant de la fragmentation du céto-mésylate *exo* **16<sub>exo</sub>** mais qu'il est produit en très faible rendement (2-7%, 15 tentatives, Schéma 32 et tableau 1, entrée 1) à côté d'une large quantité d'un polymère dont nous n'avons pas identifié la structure.<sup>25</sup> Des observations similaires ont également été faites sur le tosylate *exo* **110<sub>exo</sub>** correspondant,<sup>25</sup> celui-ci fournissant également l'acide *cis*-chrysanthémique (**rac**)-**2b** avec de très faibles rendements (8-11%, 5 tentatives, Schéma 32 et tableau 1, entrée 2) en contradiction avec les résultats décrits par notre groupe (85%) dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le mésylate.<sup>22</sup> Il est cependant intéressant de noter que la même réaction effectuée sur le dérivé bromé *exo* **22<sub>Br-exo</sub>** dans les mêmes conditions, comme déjà décrit,<sup>40</sup> nous a permis d'isoler l'acide *cis*-chrysanthémique (**rac**)-**2b** avec un excellent rendement (85%, 3 tentatives, Schéma 32 et tableau 1, entrée 3).

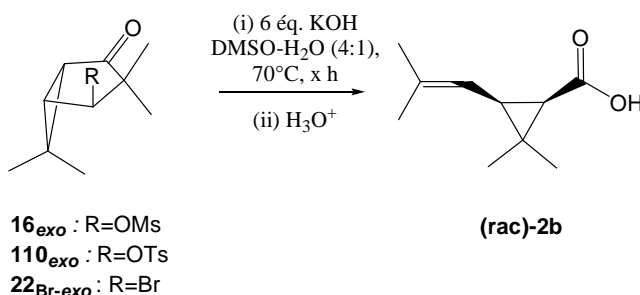


Schéma 32

Entrées	R	Temps (h)	Rdt (%)	Tentatives	Rdt (%) décrit
1	OMs	4	2-7	15	83%
2	OTs	6	7-11	5	85%
3	Br	0.75	85	3	86%

Tableau 1

### 2.3.1. Modifications des conditions originales

Afin de trouver des conditions permettant la transformation de **16<sub>exo</sub>** et **110<sub>exo</sub>** en acide *cis*-chrysanthémique (**rac**)-**2b**, nous avons dans un premier temps tenté de modifier systématiquement les conditions originales (Schéma 33 et tableau 2) aussi bien au niveau de la température (entrée 3), du solvant (entrées 6-7), de la quantité d'eau (entrées 4-5), de la concentration (entrée 2) et de la nature de la base (entrée 8) ce qui a conduit à une série de résultats expérimentaux parmi un grand nombre d'essais (> 40) dont les principaux sont repris dans le tableau 2. Nous avons pu observer que quelque soit le changement effectué de température, concentration et temps de réaction, celui-ci n'a que peu d'influence sur le rendement en acide *cis*-chrysanthémique (**rac**)-**2b**. La seule amélioration notable observée implique la fragmentation du tosylate *exo* **110<sub>exo</sub>** qui lorsqu'elle est effectuée dans des conditions beaucoup plus dures (12 éq. KOH, 100°C, 0.75 h, comparer entrées 9 et 10) permet une amélioration sensible du rendement (23% au lieu de 11%).<sup>25</sup> Cependant cela est loin d'être une solution à notre problème car le rendement reste vraiment très faible.

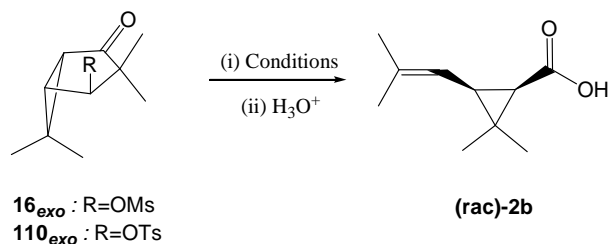
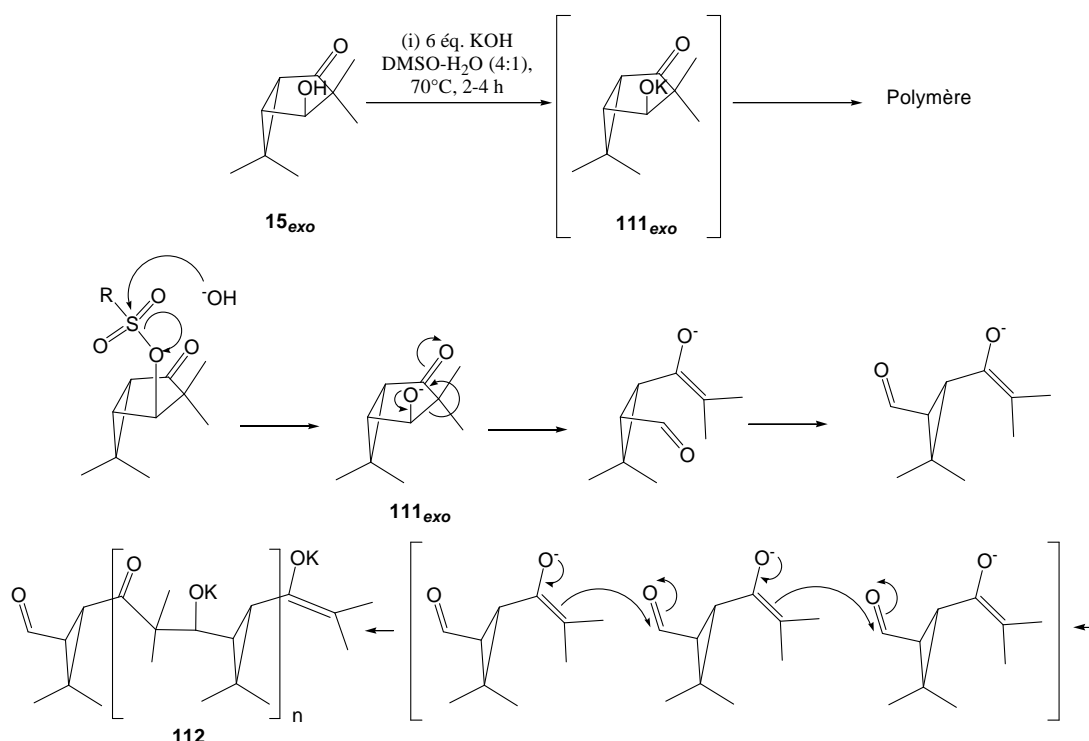


Schéma 33

Entrées	R	Base (éq.)	Solvant	Temp. (°C)	Conc. (M)	Temps (h)	Rdt (%)
1	OMs	KOH (6)	DMSO-H <sub>2</sub> O (4:1)	70	1	6	6
2	OMs	KOH (6)	DMSO-H <sub>2</sub> O (4:1)	70	0.4	8	7
3	OMs	KOH (6)	DMSO-H <sub>2</sub> O (4:1)	40	0.4	16	0
4	OMs	KOH (6)	DMSO-H <sub>2</sub> O (1:1)	70	0.4	2	0
5	OMs	KOH (6)	DMSO anh.	70	0.1	2.5	10
6	OMs	KOH (6)	THF-H <sub>2</sub> O (1:1)	65	0.17	16	0
7	OMs	KOH (6)	Et <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> O (1:1)	35	0.17	16	0
8	OMs	NaOH (6)	DMSO-H <sub>2</sub> O (4:1)	70	0.2	20	7
9	OTS	KOH (6)	DMSO-H <sub>2</sub> O (4:1)	70	1	6	11
10	OTS	KOH (12)	DMSO-H <sub>2</sub> O (4:1)	100	0.5	0.7	23

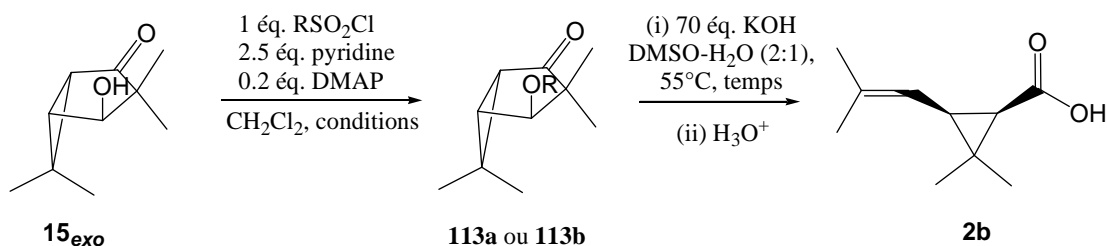
Tableau 2

Nous avons suspecté, au vu de la grande différence de réactivité entre les sulfonates  $\text{16}_{exo}$  et  $\text{110}_{exo}$  et le bromé  $\text{22}_{Br-exo}$ , une attaque de l'ion hydroxyde sur l'atome de soufre des sulfonates  $\text{16}_{exo}$  et  $\text{110}_{exo}$  qui rentrerait en compétition avec l'attaque de cette même espèce sur le carbonyle de  $\text{16}_{exo}$  et  $\text{110}_{exo}$ . Celle-ci engendrerait l'alcoolate  $\text{111}_{exo}$  précurseur du polymère **112** par une réaction de rétro-aldol suivit d'une isomérisation *cis/trans* qui engendrerait l'énolate le plus stable. Ce dernier ne pouvant réagir par un processus intramoléculaire le fait par un processus intermoléculaire qui conduirait au polymère **112** comme proposé au Schéma 34.<sup>25</sup> Nous avons en effet confirmé, dans une expérience séparée, que l'intermédiaire  $\text{111}_{exo}$  préparé à partir du céto-alcool *exo*  $\text{15}_{exo}$  et d'hydroxyde de potassium dans le diméthyle sulfoxyde anhydre ou humide, conduisait également, lorsqu'il était chauffé à environ 70°C, à un dérivé polymérique de structure postulée apparentée à **112**.



### 2.3.2. Modifications structurales des sulfonates

La première stratégie que nous avons envisagée pour apporter une solution judicieuse à ce problème a été de tenter de prévenir l'attaque de l'ion hydroxyde sur l'atome de soufre du sulfonate. Pour ce faire, nous avons augmenté l'encombrement stérique autour de l'atome de soufre en utilisant respectivement le 2,4,6-triméthyle benzènesulfonate **113a** (Schéma 35 et tableau 3, entrée 1) ou le 2,4,6-tri-*iso*-propyle benzènesulfonate **113b** (Schéma 35 et tableau 3, entrée 2-3) en lieu et place du mésylate **16<sub>exo</sub>** ou du tosylate **110<sub>exo</sub>**. Cette solution s'est révélée être relativement fructueuse vu que la réaction de l'hydroxyde de potassium dans le DMSO nous a permis d'obtenir l'acide *cis*-chrysanthémique (**rac**)-**2b** avec un rendement supérieur à 50% avec le sulfonate le plus encombré (Schéma 35 et tableau 3, entrée 3).<sup>25</sup>



Entrées	R	Conditions	Rdt <b>113a</b> ou <b>113b</b> (%)	Rdt <b>15<sub>exo</sub></b> (%)	Temps (h)	Rdt ( <b>rac</b> )- <b>2b</b> (%)
1	2,4,6-(Me) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	20°C, 7 jours	76	20	30	33
2	2,4,6-( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	20°C, 4.5 jours	25	50		

3	2,4,6-( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	45°C, 4.5 jours	35	-	48	52
---	--	-----------------	----	---	----	----

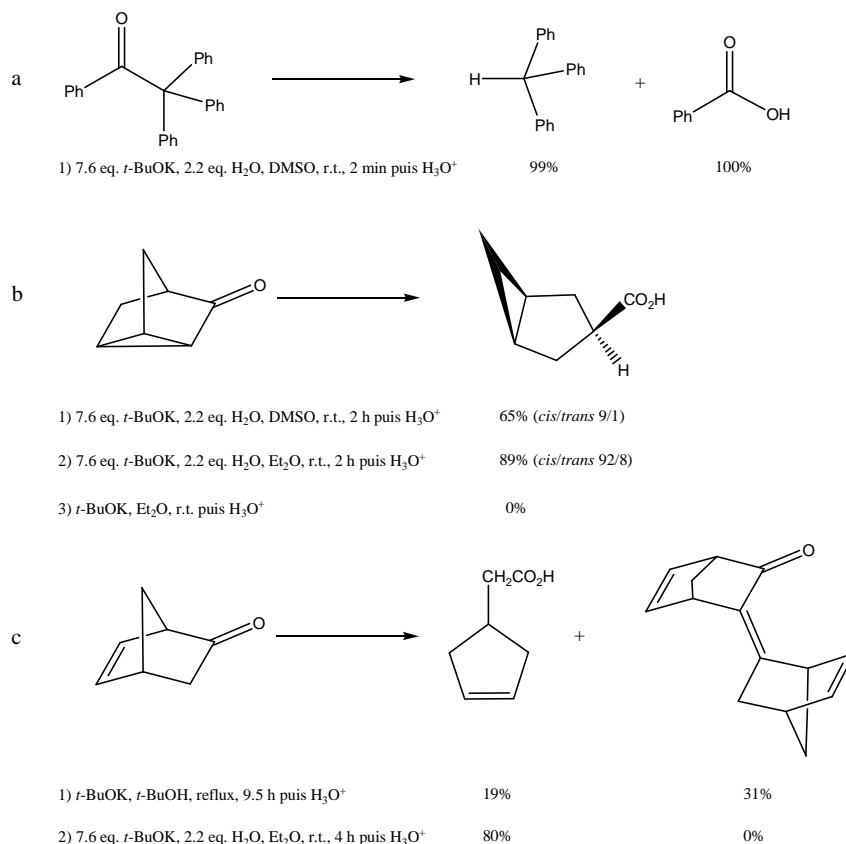
**Tableau 3**

Néanmoins, cette stratégie n'est pas intéressante du point de vue synthétique car la réaction de fragmentation est lente et que de plus l'accès à ces sulfonates "encombrés stériquement" à partir du céto-alcool **15<sub>exo</sub>** est loin d'être aisé puisqu'il requiert de 4 à 7 jours de réaction avec des rendements en sulfonate modestes. En conséquence, l'acide *cis*-chrysanthémique (**rac**)-**2b** est produit avec un faible rendement à partir du céto-alcool **15<sub>exo</sub>** par cette solution.

### 2.3.3. Utilisation du "réactif de Gassman"

#### 2.3.3.1. Etat de la littérature

Dès lors, nous avons recherché un réactif plus carbophilique et avons entrepris une recherche approfondie de la littérature concernant le clivage des cétones non-énolisables car nous envisageons que c'est la faible nucléophilicité de l'ion hydroxyde sur le carbonyle des  $\gamma$ -céto-sulfonates qui est responsable des faibles rendements en acide *cis*-chrysanthémique (**rac**)-**2b**. Cela nous a conduits à nous intéresser aux travaux de Gassman<sup>84-86</sup> remontant au milieu des années 60 et qui préconisait l'utilisation d'un mélange de *tertio*-butylate de potassium et d'eau (fournissant formellement du KOH dit "anhydre") afin de réaliser la réaction de Haller-Bauer<sup>87,88</sup> de scission des cétones en acides carboxyliques avec de bons rendements en des temps de réaction relativement courts. Quelques exemples sont repris au Schéma 36.<sup>84-86,89</sup>


**Schéma 36**

Il ressort de ces travaux que ce réactif utilisé dans le diméthyle sulfoxyde, l'éther l'HMPA, le DME ou l'hexane permet le clivage de cétones à température ambiante en quelques heures.<sup>86</sup> Il ressort également de ces travaux que les proportions de *t*-BuOK et d'eau utilisées sont extrêmement importantes pour le succès de la réaction et que le rapport optimal est *t*-BuOK/H<sub>2</sub>O 10-3 pour 1 équivalent de cétone. Si les quantités de *t*-BuOK sont moindres la vitesse de réaction est ralentie et les rendements en acide carboxylique plus faibles et pratiquement nuls quand le rapport *t*-BuOK/H<sub>2</sub>O est 1/1 où la réaction n'a pas lieu.<sup>86</sup>

Il a été proposé par Gassman que l'ion hydroxyde, généré par l'addition d'eau sur le *tertio*-butylate de potassium, s'additionne sur le groupement carbonyle de la cétone et que le *t*-BuOK réagit sur l'hydrogène du groupement hydroxyle de l'intermédiaire tétraédrique **114** ainsi formé engendrant le dianion **115** particulièrement instable et ayant une très grande aptitude à se stabiliser en expulsant celui des groupements carbonés le plus susceptible de stabiliser une charge négative (Schéma 37).<sup>90,91</sup>

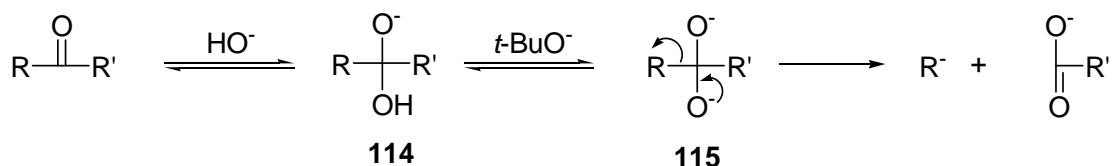


Schéma 37

Un autre rôle joué par le *tertio*-butylate est de générer de "l'hydroxyde anhydre" partiellement solubilisé par le *tertio*-butanol formé lors de l'hydrolyse du *tertio*-butylate.<sup>86</sup> En fait, lorsque l'eau est additionnée à une solution homogène de *t*-BuOK dans le DMSO, un précipité apparaît. Il est donc possible que le mélange KOH/*t*-BuOK/*t*-BuOH ainsi généré forme un agrégat qui est partiellement soluble dans les solvants organiques. Dans un tel type d'agrégat, l'ion hydroxyde ne serait que faiblement solvaté et donc exceptionnellement réactif.<sup>86</sup> Il a aussi été montré qu'une suspension d'hydroxyde de potassium préparée par l'addition d'eau à un léger excès d'hydruide de potassium dans le tétrahydrofurane clive la nortricyclanone **116** (2 h à 30°C) pour engendrer le composé **117** avec un rendement de 84% (Schéma 38 comparer à l'entrée b du Schéma 36).<sup>86</sup> L'absence de *tertio*-butanol ne semble pas nuire à la réactivité de l'ion hydroxyde ainsi formé.

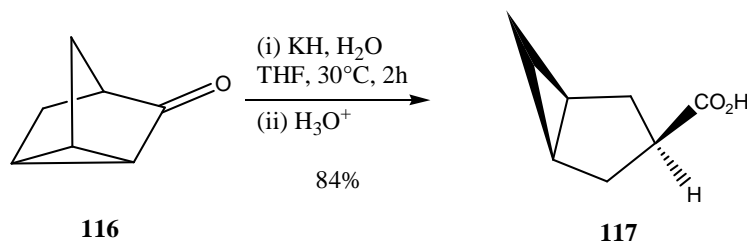


Schéma 38

Le réactif décrit par Swan<sup>90</sup> et Gassman<sup>84-86</sup> a été utilisé pour la fragmentation de cétones comportant en β ou γ un bon groupe partant (Schéma 39).<sup>92,93</sup> Cette transformation est particulièrement similaire à la fragmentation du mésylate *exo* **16<sub>exo</sub>** que nous souhaitons effectuer.

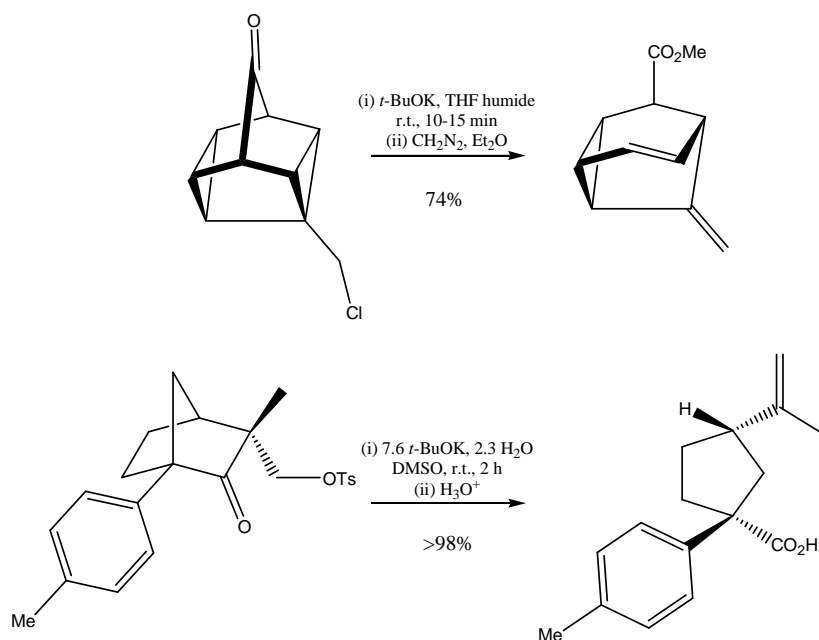


Schéma 39

### 2.3.3.2. Application aux céto-mésylates *exo* **16<sub>exo</sub>**, **110<sub>exo</sub>**, **113a** et **113b**

Nous avons dès lors décidé de tester la réactivité de ce réactif sur les céto-sulfonates *exo* **16<sub>exo</sub>**, **110<sub>exo</sub>**, **113a** et **113b** dans le diméthyle sulfoxyde et dans le THF (Schéma 40 et tableau 4).<sup>25</sup> Nous avons été agréablement surpris de constater que la fragmentation s'effectue dans chacun des cas avec d'excellents rendements, à température ambiante en moins d'une heure. Dans le cas du mésylate **16<sub>exo</sub>**, la réaction donne de meilleurs résultats si elle est menée dans le DMSO plutôt que dans le THF (tableau 4, comparer les entrées 1 et 2) alors que les rendements en acide *cis*-chrysanthémique (**rac**)-**2b** sont similaires au départ du tosylate **110<sub>exo</sub>** si la réaction est conduite dans ces deux solvants (tableau 4, comparer les entrées 3 et 4). Dans le cas des sulfonates stériquement encombrés **113a** et **113b**, la réaction se déroule également à température ambiante en moins d'une heure avec de très bons rendements (tableau 4, entrées 5-7).<sup>25</sup>

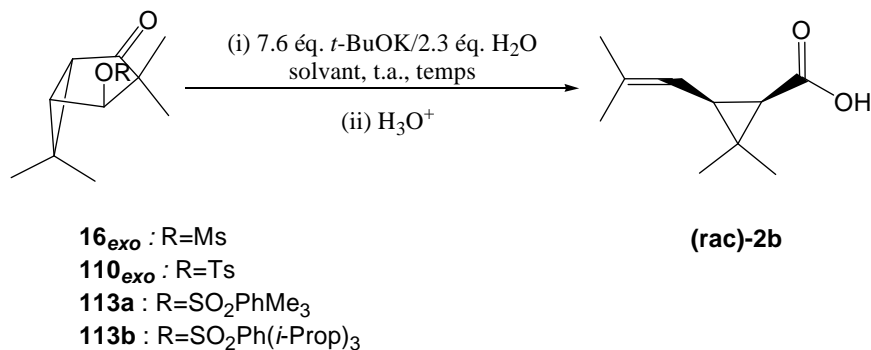


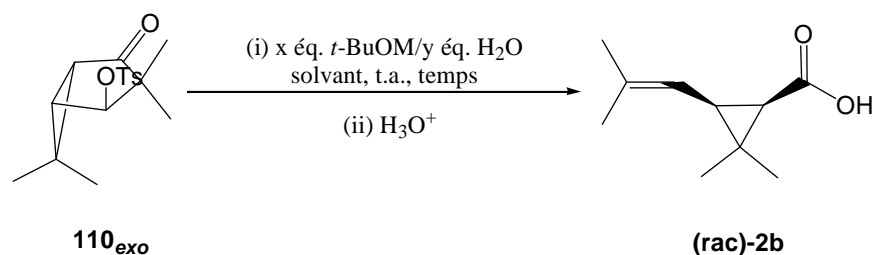
Schéma 40

Entrées	R	Solvant	Temps (h)	Rdt (%)
1	Ms	DMSO	0.4	90

2	Ms	THF	0.3	60
3	Ts	DMSO	0.25	86
4	Ts	THF	1	84
5	SO <sub>2</sub> PhMe <sub>3</sub>	DMSO	0.75	80
6	SO <sub>2</sub> PhMe <sub>3</sub>	THF	0.5	95
7	SO <sub>2</sub> Ph( <i>i</i> -Prop) <sub>3</sub>	DMSO	0.75	83

**Tableau 4**

Afin de vérifier que les conditions utilisées (décrites par Gassman) sont bien les conditions optimales, nous avons étudié la fragmentation du tosylate *exo* **110<sub>exo</sub>** en faisant varier divers paramètres comme le rapport entre la base et l'eau, le nombre d'équivalents ainsi que la nature de la base et plus particulièrement le contre-ion (Schéma 41 et tableau 5).<sup>25</sup>


**Schéma 41**

Entrées	M	x/y	Solvant	Temps (h)	Rdt ( <b>(rac)-2b</b> ) (%)	<b>110<sub>exo</sub></b> isolé (%)
1	K	7.6/2.3	DMSO	0.25	86	
2	K	7.6/2.3	THF	1	84	
3	K	4.4/2.2	THF	24	60	6
4	K	2.2/2.2	THF	52	7	64
5	K	3.6/1.1	THF	4	64	8
6	Na	7.6/2.3	DMSO	8	72	
7	Na	7.6/2.3	THF	36	0	97
8	Na	7.6/2.3	THF (dilué)	24	0	95
9	Li	7.6/2.3	DMSO	72	2	2

**Tableau 5**

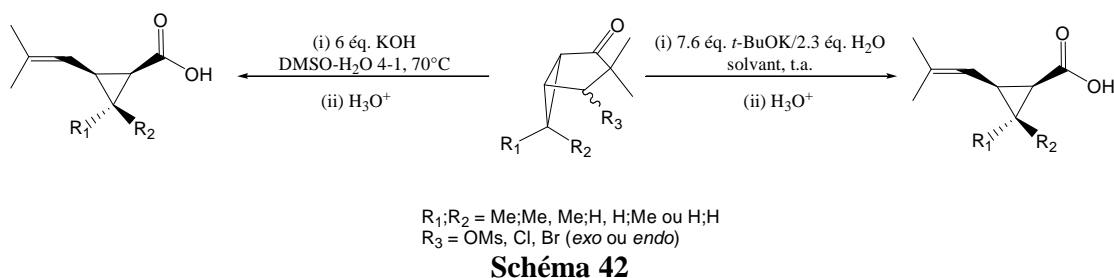
Il en ressort que la fragmentation est plus lente quand le rapport *t*-BuOK/H<sub>2</sub>O est 2-1 au lieu de 10-3 (tableau 5, entrée 3 comparée à entrée 2)<sup>25</sup> comme décrit par Swan<sup>90</sup> et Gassman<sup>84-86</sup> et la conversion n'est pas complète. De plus, la réaction n'est plus effective si elle est conduite avec un mélange équimolaire de *t*-BuOK et d'eau (tableau 5, entrée 4).<sup>25</sup> Si le rapport *t*-BuOK/H<sub>2</sub>O 10-3 est conservé mais si la réaction est conduite avec une quantité de réactifs moitié (tableau 5, entrée 5) de celle utilisée originellement (tableau 5, entrée 2), la réaction est beaucoup plus lente et incomplète.<sup>25</sup> Si nous utilisons du *tertio*-butylate de sodium en lieu et place de potassium, la réaction est beaucoup plus lente dans le DMSO (tableau 5, comparer entrées 1 et 6) alors que dans le THF le tosylate **110<sub>exo</sub>** de départ est récupéré quantitativement (tableau 5, comparer entrées 2 à 7 et 8).<sup>25</sup> Ceci est vraisemblablement dû à une insolubilité du "réactif sodé" dans ce solvant. Enfin, le *tertio*-butylate de lithium dans le DMSO se comporte différemment vis-à-vis du tosylate **110<sub>exo</sub>** qui dans ce cas se dégrade (tableau 5, entrée 9).<sup>25</sup> Nous pouvons donc constater que les



conditions décrites originalement par Swan<sup>90</sup> et Gassman<sup>84-86</sup> se trouvent être également les conditions optimales pour la fragmentation de type Grob des sulfonates *exo* **16<sub>exo</sub>**, **110<sub>exo</sub>**, **113a** et **113b**.

### 2.3.3.3. Généralisation aux bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones portant en $\beta$ un bon groupe partant

Notre groupe avait aussi décrit au cours de ces 20 dernières années la fragmentation de cétones bicycliques portant en  $\beta$  un bon groupe partant mais qui se différenciaient du motif original par une substitution différente au niveau du cyclopropane<sup>29,32,40</sup> (méthyle *syn* ou *anti*, ou les deux méthyles sur le cyclopropane absents) ou/et dont le groupe partant sur le carbone  $\beta$  de la cétone est orienté différemment (*endo* ou *exo*). Afin de lever toute ambiguïté sur les résultats antérieurs (KOH, DMSO-H<sub>2</sub>O 4-1, 70°C), nous avons décidé de les reproduire systématiquement et de les comparer à ceux que nous avons effectués avec le KOH anhydre (*t*-BuOK/H<sub>2</sub>O, DMSO ou THF) (Schéma 42).



#### 2.3.3.3.1. Dérivés possédant deux méthyles au niveau du cyclopropane

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps aux dérivés possédant deux groupements méthyles sur cyclopropane. Il ne nous a pas été possible de préparer les sulfonates<sup>22</sup> ou bromés<sup>94</sup> *endo* pour comparer leur réactivité à celle de leurs stéréoisomères *exo* **16<sub>exo</sub>** et **22Br-*exo***. Par contre, nous avons généré les deux stéréoisomères de cétone  $\beta$ -chlorée<sup>95,96</sup> **22Cl-*exo*** et **22Cl-*endo*** (tableau 6, entrées 7-11) et avons étudié leur réactivité vis-à-vis du KOH anhydre. Nos résultats sont consignés dans le Schéma 43 et le tableau 6.

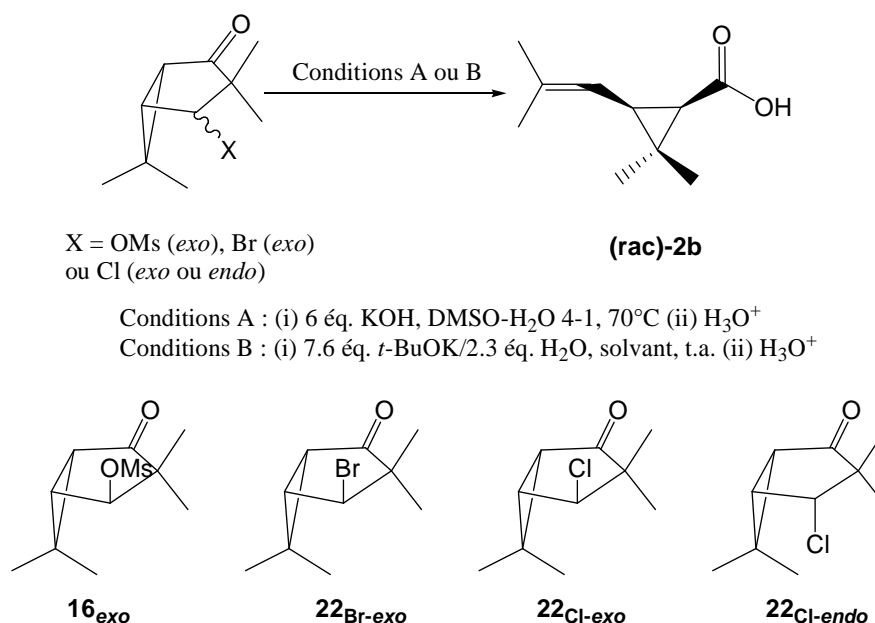


Schéma 43

Entrées	Substrat	Conditions	Solvant	Temps (h)	(rac)-2b (%) (S.M. récupéré (%))
1	<b>16<sub>exo</sub></b>	A	DMSO-H <sub>2</sub> O	6	6
2	<b>16<sub>exo</sub></b>	B	DMSO	0.4	90
3	<b>16<sub>exo</sub></b>	B	THF	0.3	60
4	<b>22<sub>Br-exo</sub></b>	A	DMSO-H <sub>2</sub> O	0.75	87
5	<b>22<sub>Br-exo</sub></b>	B	DMSO	0.25	53
6	<b>22<sub>Br-exo</sub></b>	B	THF	0.5	94
7	<b>22<sub>Cl-exo</sub></b>	A	DMSO-H <sub>2</sub> O	0.75	75
8	<b>22<sub>Cl-exo</sub></b>	B	THF	0.5	91
9	<b>22<sub>Cl-endo</sub></b>	A	DMSO-H <sub>2</sub> O	3.5	0
10	<b>22<sub>Cl-endo</sub></b>	B	THF	216	22 (75)
11	<b>22<sub>Cl-endo</sub></b>	B*	THF	72	72 (15)

\* reflux

Tableau 6

La comparaison de la réactivité des dérivés possédant deux groupements méthyles au niveau du cyclopropane nous a déjà permis de constater que d'une part la nature du groupe partant mais également la localisation de ce groupe (*exo* ou *endo*) sont des facteurs importants. Nous avons déjà décrit l'intérêt de l'utilisation du KOH anhydre (*t*-BuOK/H<sub>2</sub>O, DMSO ou THF) en lieu et place du réactif original (KOH, DMSO-H<sub>2</sub>O 4-1, 70°C) vis-à-vis du mésylate *exo* **16<sub>exo</sub>** (Schéma 40 et tableau 4, entrées 1-2).<sup>25</sup>

Dans le cas du dérivé bromé *exo* **22<sub>Br-exo</sub>**, les conditions impliquant le KOH aqueux ou anhydre dans le DMSO permettent d'obtenir **(rac)-2b** avec de bons rendements<sup>40,97</sup> (Schéma 43 et tableau 6, entrées 4-6) en des temps relativement courts. Il faut cependant noter que le KOH anhydre permet d'effectuer cette réaction à température ambiante<sup>97</sup> alors que les conditions originales<sup>40</sup> (KOH, DMSO aqueux) nécessitent un chauffage à 70°C. Nous avons observé au cours de ce travail que le KOH anhydre engendre l'acide *cis*-chrysanthémique **(rac)-2b** avec de meilleurs rendements dans le THF que dans le DMSO

(Schéma 43 et tableau 6 comparer entrées 5 et 6), ce dernier donnant de meilleurs résultats à partir du mésylate *exo* **16<sub>exo</sub>** (Schéma 40 et tableau 4, entrées 1-2).<sup>25</sup>

Finalement l'étude de la réactivité des composés chlorés **22<sub>Cl-exo</sub>** et **22<sub>Cl-endo</sub>** nous a permis de mettre en évidence l'importance de la localisation (*exo* ou *endo*) du groupe partant lors de cette réaction de fragmentation. Dans le cas du dérivé *exo* **22<sub>Cl-exo</sub>** comme cela était le cas pour le dérivé bromé **22<sub>Br-exo</sub>** correspondant, le KOH anhydre (*t*-BuOK/H<sub>2</sub>O, THF) et humide (KOH, DMSO aqueux) exhibent une réactivité équivalente (Schéma 43 et tableau 6, entrées 7-8) si ce n'est que la réaction est conduite à température ambiante dans le premier cas. Par contre, lorsque l'atome de chlore se trouve en position *endo* **22<sub>Cl-endo</sub>**, les conditions originales (KOH humide) ne permettent plus de réaliser cette fragmentation (Schéma 43 et tableau 6, entrée 9) et nous observons une dégradation du produit de départ. Par contre, la réaction impliquant le KOH anhydre est extrêmement lente car nous n'obtenons que 22% d'acide (**rac**)-**2b** (9 jours, 20°C) et le produit de départ est isolé à 75% (Schéma 43 et tableau 6, entrées 10). La réaction est plus rapide si elle est conduite à 65°C et nous obtenons l'acide (**rac**)-**2b** après 3 jours avec un rendement de 72% et isolons 15% du produit de départ **22<sub>Cl-endo</sub>** n'ayant toujours pas réagi (Schéma 43 et tableau 6, entrées 11).

#### 2.3.3.3.2. Dérivés possédant un ou pas de méthyle au niveau du cyclopropane

Nous nous sommes ensuite intéressés au cas des dérivés desméthylés et didesméthylés<sup>29,32,40</sup> portant un groupement mésoxy ou un atome de brome en  $\beta$  de la fonction carbonyle (Schéma 44 et tableau 7).

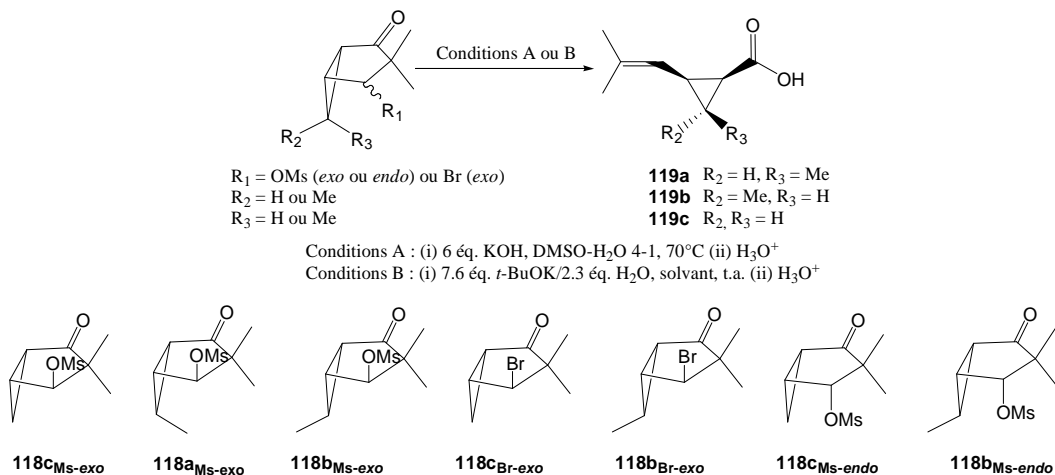


Schéma 44

Entrées	Substrat	Conditions	Solvant	Temps (h)	Acide	Rdt (%)
1	<b>118a<sub>Ms-exo</sub></b>	A	DMSO-H <sub>2</sub> O	6	<b>119a</b>	18
2	<b>118a<sub>Ms-exo</sub></b>	B	DMSO	0.5	<b>119a</b>	93
3	<b>118a<sub>Ms-exo</sub></b>	B	THF	0.5	<b>119a</b>	54
4	<b>118b<sub>Ms-exo</sub></b>	A	DMSO-H <sub>2</sub> O	1.5	<b>119b</b>	14
5	<b>118b<sub>Ms-exo</sub></b>	B	DMSO	0.5	<b>119b</b>	<5
6	<b>118b<sub>Ms-exo</sub></b>	B	THF	0.5	<b>119b</b>	<5
7	<b>118b<sub>Ms-endo</sub></b>	A*	DMSO-H <sub>2</sub> O	0.75	<b>119b</b>	55
8	<b>118b<sub>Ms-endo</sub></b>	B	DMSO	0.3	<b>119b</b>	70

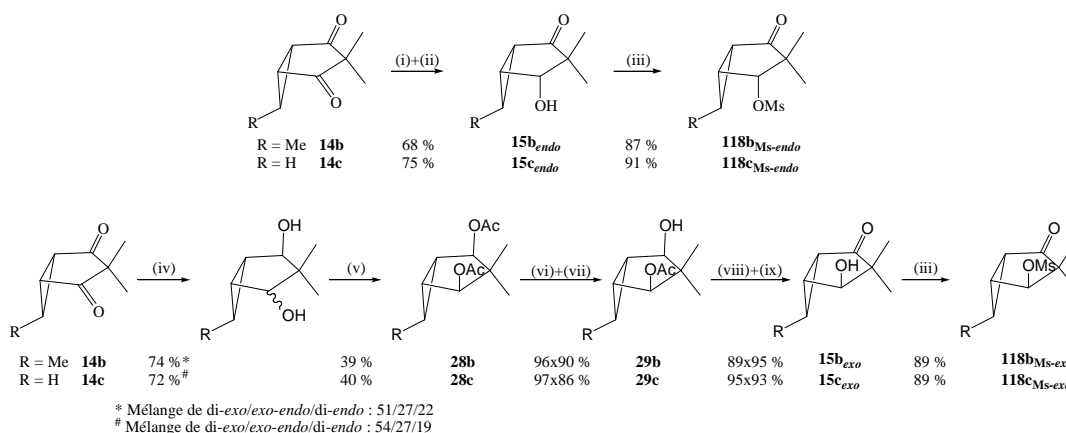
9	<b>118b</b> <sub>Ms-endo</sub>	B	THF	0.3	<b>119b</b>	80
10	<b>118b</b> <sub>Br-exo</sub>	A	DMSO-H <sub>2</sub> O	0.3	<b>119b</b>	95
11	<b>118b</b> <sub>Br-exo</sub>	B	THF	0.3	<b>119b</b>	95
12	<b>118c</b> <sub>Ms-exo</sub>	A	DMSO-H <sub>2</sub> O	2	<b>119c</b>	21
13	<b>118c</b> <sub>Ms-exo</sub>	B	DMSO	0.5	<b>119c</b>	9
14	<b>118c</b> <sub>Ms-exo</sub>	B	THF	0.5	<b>119c</b>	<3
15	<b>118c</b> <sub>Ms-endo</sub>	A*	DMSO-H <sub>2</sub> O	0.75	<b>119c</b>	65
16	<b>118c</b> <sub>Ms-endo</sub>	B	DMSO	0.3	<b>119c</b>	73
17	<b>118c</b> <sub>Ms-endo</sub>	B	THF	0.3	<b>119c</b>	76
18	<b>118c</b> <sub>Br-exo</sub>	A	DMSO-H <sub>2</sub> O	0.3	<b>119c</b>	83
19	<b>118c</b> <sub>Br-exo</sub>	B	THF	0.3	<b>119c</b>	86

\* Réaction effectuée à 40°C

**Tableau 7**

En règle générale les dérivés portant un groupement méthyle en position *syn* réagissent identiquement aux dérivés comportant 2 groupements méthyle sur le cyclopropane. C'est le cas du mésylate *exo* **118a**<sub>Ms-exo</sub> ne portant qu'un groupement méthyle (*syn*) sur le cyclopropane qui conduit à l'acide desméthyle *cis*-chrysanthémique **119a** avec un très mauvais rendement en utilisant le KOH aqueux dans le DMSO (Schéma 44 et tableau 7, entrée 1). Ce même composé est obtenu très efficacement avec le KOH anhydre dans le DMSO (Schéma 44 et tableau 7, entrée 2) et avec un rendement inférieur si la réaction est conduite dans le THF (Schéma 44 et tableau 7, entrée 3).

Nous avons pu synthétiser, les quatre stéréoisomères **118b**<sub>Ms-exo</sub>, **118b**<sub>Ms-endo</sub>, **118c**<sub>Ms-exo</sub> et **118c**<sub>Ms-endo</sub> possédant le groupement méthyle en *anti* ou pas de méthyle sur le cyclopropane et le groupement méthyloxy en position *exo* ou *endo* sur le cycle à 5. Il est intéressant de noter que les alcools *endo* **15b**<sub>endo</sub> et **15c**<sub>endo</sub> peuvent être stéréosélectivement obtenus en une étape<sup>29</sup> par réduction au moyen de LiBHET<sub>3</sub> alors qu'il est nettement plus difficile d'accéder aux dérivés *exo* car la réduction au moyen du réactif de Luche<sup>33,34</sup> n'est pas stéréosélective.<sup>29,32</sup> Nous avons adopté une stratégie décrite au Schéma 45 qui implique la réduction de chacun des groupements carbonyle des dicétones **14b** et **14c**, la séparation par cristallisation des isomères di-*exo* **28b** et **28c** du mélange des diacétates correspondant, la synthèse et l'oxydation des monoacétates *exo* **29b** et **29c** et finalement l'hydrolyse en β-céto-alcools *exo* **15b**<sub>exo</sub> et **15c**<sub>exo</sub> (Schéma 45).<sup>94</sup>



(i) 1 éq. LiBHEt<sub>3</sub>, THF, -78 à 20 °C, 0.5 h (ii) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aq. (30%)/KOH aq. (3N), THF, 20 °C, 48 h (iii) 1.2 éq. MsCl, 1.5 éq. Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10 °C, 3 h (iv) 2 éq. CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, 2.2 éq. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, -78 à 20 °C, 24 h (v) 3 éq. Ac<sub>2</sub>O, 2.2 pyr., 0.1 DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 18 h puis cristallisation sélective (vi) 2 éq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 0 °C, 18 h (vii) 1 éq. Ac<sub>2</sub>O, 2 éq. pyr., 0.1 éq. DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 3 h (viii) 1.2 éq. PDC, T.M. 4 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 3 h (ix) 1.05 éq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 0 °C, 1 h

### Schéma 45

Le méssylate *exo* **118b<sub>Ms-exo</sub>** se comporte de manière très différente à celle de ses analogues diméthylé **16<sub>exo</sub>** et desméthylé **118a<sub>Ms-exo</sub>**. En effet, aussi bien le KOH aqueux dans le DMSO que anhydre dans le DMSO ou le THF engendrent l'acide desméthyle *cis*-chrysanthémique **119b** avec un rendement symbolique (Schéma 44 et tableau 7, entrées 4-6). Le méssylate *endo* **118b<sub>Ms-endo</sub>** fournit lui, par contre, l'acide desméthyle *cis*-chrysanthémique **119b** avec de bons rendements dans les deux conditions (Schéma 44 et tableau 7, entrées 7-9). De nouveau le KOH anhydre est meilleur que le KOH humide et contrairement à ce que nous avons pu observer dans le cas des autres méssylates, le THF est le solvant donnant les meilleurs rendements avec le KOH anhydre (Schéma 44 et tableau 7, comparer entrées 7 et 8 et 8 et 9).

Finalement, les observations faites ci-dessus restent valables dans le cas des dérivés di-desméthylés **118c<sub>Ms-exo</sub>** et **118c<sub>Ms-endo</sub>**, à savoir que le méssylates *exo* **118c<sub>Ms-exo</sub>** se fragmente très mal quelles que soient les conditions (Schéma 44 et tableau 7, entrées 12-14) et le méssylate *endo* **118c<sub>Ms-endo</sub>** se fragmente très bien dans les deux conditions (Schéma 44 et tableau 7, entrées 15-17).

Nous avons donc pu constater que dans le cas des dérivés *endo* le réactif de Gassman s'est révélé être supérieur aux conditions originales, fournissant les acides correspondant avec un meilleur rendement en des temps de réaction plus courts et cela à température ambiante. L'avantage de pouvoir effectuer la fragmentation à température ambiante avec des rendements comparables reste également valable dans le cas des dérivés bromés **118b<sub>Br-exo</sub>** et **118c<sub>Br-exo</sub>** (Schéma 44 et tableau 7, comparer entrées 10-11 et 18-19).

## 2.4. Synthèse d'acide *cis*-chrysanthémique scalémique au départ de la 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tétraméthyl-1-triméthylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one au moyen du réactif de Gassman

Ayant trouvé la solution aux problèmes de fragmentation du méssylate *exo* (*S*)-**16<sub>exo</sub>** que nous avons rencontrés, nous avons pu achever la synthèse d'acide scalémique (*1R*)-*cis*-chrysanthémique (*1R*)-**2b** du Schéma 31. Dans un premier temps, (*S,S*)-**108** a été désilylé par réaction du fluorure de tétrabutyle ammonium pour engendrer l'alcool *exo* (*S*)-**15<sub>exo</sub>** qui après transformation en son méssylate (*S*)-**16<sub>exo</sub>** suivi de la fragmentation de ce dernier au

moyen de KOH anhydre nous permet d'obtenir **(1R)-2b** avec un excellent rendement et un excellent excès énantiomérique (Schéma 46, entrée a).<sup>25</sup>

Nous avons observé que l'acide *(1R)-cis*-chrysanthémique **(1R)-2b** peut être obtenu à partir du mésylate **(S,S)-120<sub>exo</sub>** comportant un groupement silyle à la jonction de cycle avec un excellent rendement et un excellent excès énantiomérique (Schéma 46, entrée b).<sup>25</sup> Dans ce cas, le KOH anhydre réalise séquentiellement la désilylation de **(S,S)-120<sub>exo</sub>** et la fragmentation.

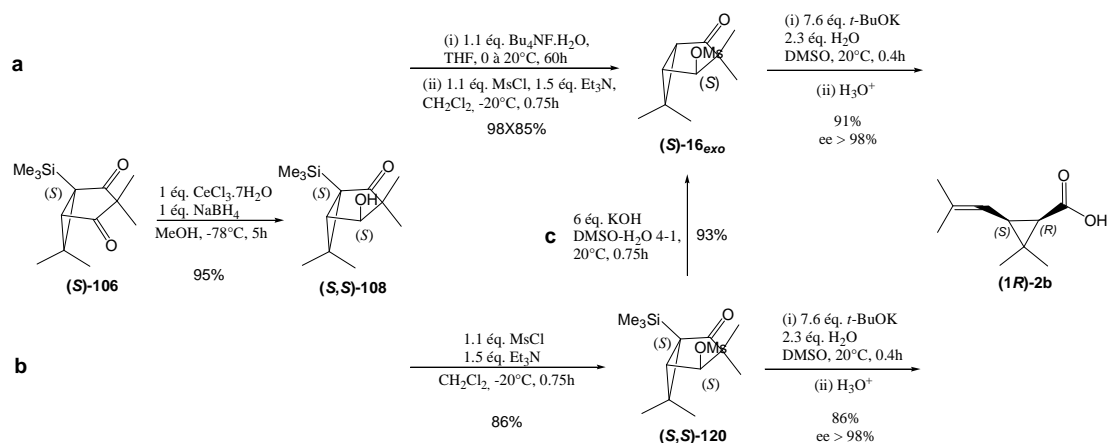


Schéma 46

Nous supposons que la désilylation a lieu avant la fragmentation mais avons été incapable de le prouver vu que, même lorsque la température est abaissée, l'acide *(1R)-cis*-chrysanthémique **(1R)-2b** est le seul produit formé que ce soit dans le DMSO ou le THF. Cependant, le fait que nous ayons pu isoler le mésylate désilylé **(S)-16<sub>exo</sub>** avec un rendement de 93% lorsque le dérivé **(S,S)-120** est traité par l'hydroxyde de potassium dans le DMSO aqueux à température ambiante tente à confirmer cette hypothèse (Schéma 46, entrée c).<sup>25</sup>

## 2.5. Synthèse scalémique d'acide *cis*-chrysanthémique impliquant la 4,6-dibromo-2,2,5,5-tétraméthylcyclohexane-1,3-dione

### 2.5.1. Stratégie

Nous avons voulu tirer avantage de ce type de fonctionnalisation au niveau de la jonction de cycle de la dione bicyclique pour proposer une autre synthèse scalémique d'acide *cis*-chrysanthémique **2b'** au départ de la diméthyle dimédone **8** (Schéma 47).<sup>98</sup> Celle-ci impliquerait la transformation de cette dernière en son dérivé dibromé **10** qui par cyclisation intramoléculaire énantiosélective fournirait le dérivé bicyclique scalémique **121'** fonctionnalisé au niveau de la jonction de cycle par un atome de brome. La présence de ce dernier, par analogie au travail décrit dans le cas de l'analogue silylé **106**, devrait permettre la synthèse d'acide *cis*-chrysanthémique **2b'** scalémique (Schéma 47, comparer les stratégies décrites aux schémas 29 et 47).

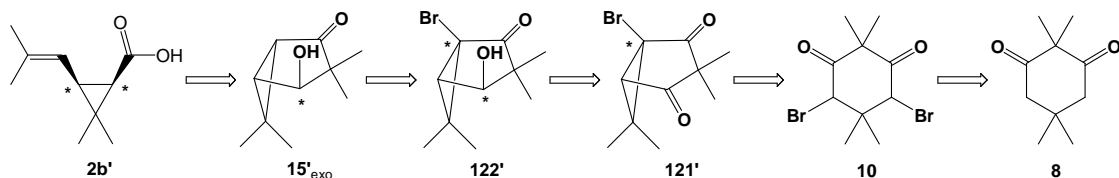


Schéma 47

Cette approche devrait offrir l'avantage par rapport à celle décrite au Schéma 46 de diminuer le nombre d'étapes et d'éviter la synthèse de la dicétone bicyclique **14** qui est laborieuse à cause d'une faible sélectivité de la bromation de **8** qui engendre un mélange de dicétone monobromée **9** et dibromée **10**. En effet, nous avons pu préparer la dicétone  $\alpha$ - $\alpha'$ -dibromée **10** quantitativement au départ de la dicétone **8** et d'une quantité stœchiométrique de brome (2 équivalents).<sup>98</sup>

## 2.5.2. Résultats préliminaires

Comme présenté au Schéma 48, le composé dibromé **10** est aisément obtenu avec un excellent rendement par bromation avec deux équivalents de brome dans le tétrachlorure de carbone.<sup>98</sup> Il possède la stéréochimie *trans*. La carbocyclisation au moyen d'hydroxyde de potassium à température ambiante fournit le dérivé bicyclique (*rac*)-**121** portant un atome de brome au niveau de la jonction de cycle. La mono-réduction régio- et stéréosélective du dérivé (*rac*)-**121** au moyen du réactif de Luche<sup>33,34</sup> ( $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} / \text{NaBH}_4$ ) permet d'obtenir le céto-alcool *exo* (*rac*)-**122**<sup>98</sup> (Schéma 48) de structure très semblable à celle du composé **106**. Nous avons confirmé par DRX la structure et la stéréochimie de son *p*-nitro-benzoate **123**.

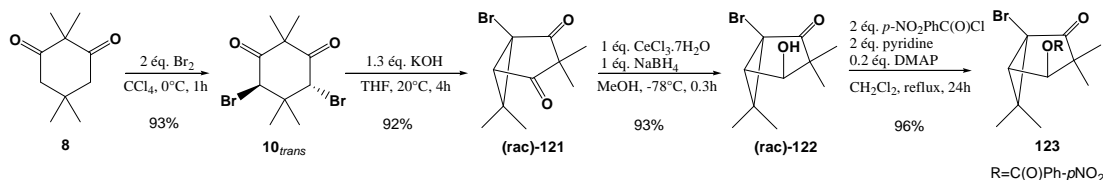


Schéma 48

La synthèse du céto-alcool *exo* **15<sub>exo</sub>**, implique l'échange Br/H à la jonction de cycle de (*rac*)-**122**. Une des méthodes peu coûteuses décrites dans la littérature pour la réduction des  $\alpha$ -bromo-cétones en cétones utilise le zinc métallique dans l'acide acétique (Schéma 49).<sup>99,100</sup>

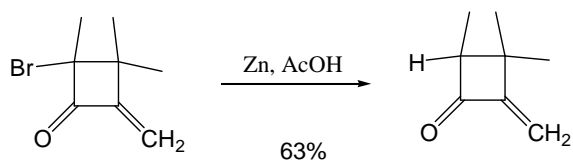


Schéma 49

Elle n'est pas effective sur (*rac*)-**122** et le produit de départ est récupéré inchangé si la réaction est conduite à température ambiante alors qu'à 120°C la dégradation du produit de départ est observée (Schéma 50, entrée a). Ceci est vraisemblablement dû à la présence de l'aldol dans (*rac*)-**122**. En effet, la dicétone bromée (*rac*)-**121** est transformée dans les conditions précédemment décrites avec un bon rendement en dicétone **14** (Schéma 50, entrée b).<sup>98</sup>

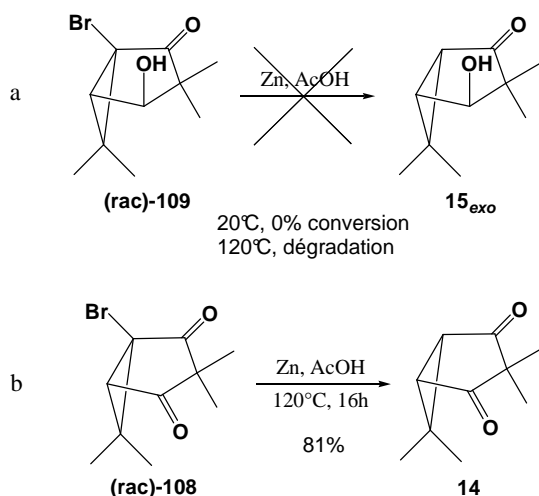


Schéma 50

Nous nous sommes alors orientés vers l'utilisation d'hydruure de tributyle étain afin de réaliser cette réaction. En effet, cette méthode a été utilisée notamment dans la synthèse de la Favelanone **124** pour réaliser l'échange Br/H comme décrit au Schéma 51.<sup>101</sup>

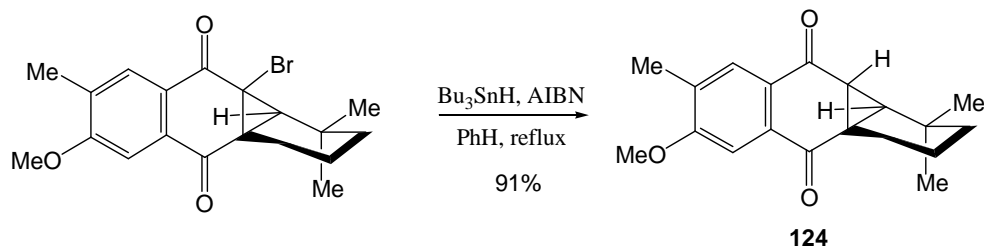


Schéma 51

Appliquée à notre cas, cette méthode s'est révélée très efficace et nous a permis de transformer (rac)-**122** en céto-alcool **15<sub>exo</sub>** et en acide *cis*-chrysanthémique (rac)-**2b** avec de bons rendements (Schéma 52).<sup>98</sup>

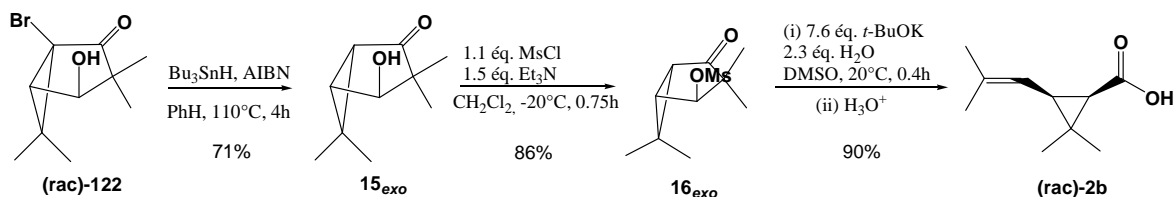


Schéma 52

### 2.5.3. Réactivité de la *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexane-1,3-dione vis-à-vis des bases

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à la réaction du dérivé dibromé **10** vis-à-vis de bases chirales. Les travaux préliminaires que nous avons effectués nous ont amenés, vu les résultats obtenus, à rechercher dans un premier temps la réactivité de **10** vis-à-vis de différentes bases non chirales afin de comprendre le rôle du contre-ion et du solvant. De fait, quand nous avons entamé ce travail, la seule référence à la réactivité du composé dibromé **10** était celle de Théobald<sup>102</sup> remontant à la fin des années septante. Celui-ci décrivait la synthèse de dibromo-cyclohexane diones **123a-c** de stéréochimie *trans* par réaction des dicétones avec du brome dans l'acide acétique (Schéma 53).



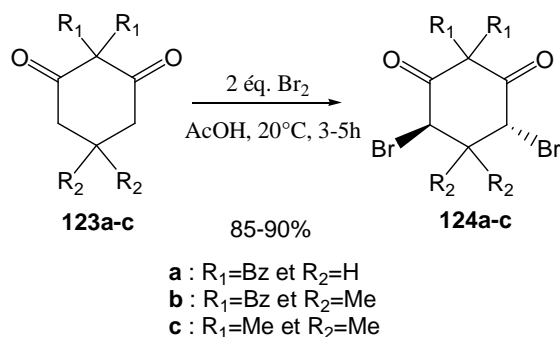


Schéma 53

La réaction de **124a** avec le carbonate de lithium dans le DMF à  $100^\circ\text{C}$  ou dans la pyridine à reflux engendre le dérivé bicyclique **125a** (Schéma 54).<sup>102</sup>

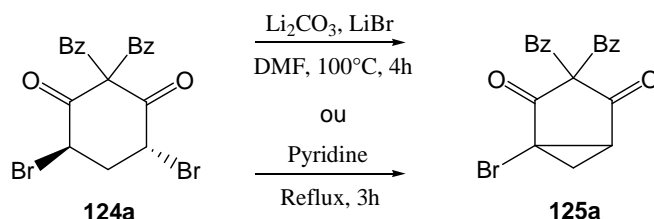


Schéma 54

Le dérivé diméthylé **124c** se comporte différemment. Il est transformé en cyclopentènedione **126c** par réaction avec le carbonate de lithium et est isomérisé dans la pyridine à reflux en dérivé dibromé *cis* **124c'** avec de faibles rendements (Schéma 55).<sup>102</sup>

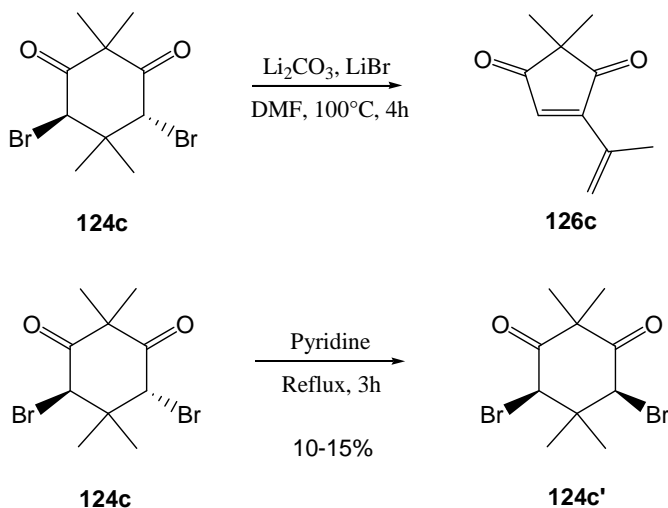


Schéma 55

### 2.5.3.1. Réactivité vis-à-vis des bases potassiques et sodiques

Nous avons constaté que la métallation du composé **10<sub>trans</sub>** s'effectue efficacement à température ambiante au moyen de bases sodiques et potassiques impliquant des hydroxydes (Schéma 56, tableau 8, entrées 2-3), alkoxydes (Schéma 56, tableau 8, entrée 4) et amidures (Schéma 56, tableau 8, entrées 5-6) dans le THF et que l'énolate intermédiaire **127** se cyclise par expulsion du bromure en engendrant la dicétone bicyclique  $\alpha$ -bromée (*rac*)-**121** avec d'excellents rendements.<sup>98</sup>

Nous avons également constaté que le *t*-BuOK ou le KHMDS métallent **10<sub>trans</sub>** dès -78°C mais que l'énolate **127** qui en résulte ne se cyclise pas à cette température et engendre, après protonation à -78°C, le dérivé dibromé *cis* **124c'** avec un excellent rendement et un contrôle complet de la stéréochimie (Schéma 56 et tableau 8, entrées 7-8). Nous avons prouvé la structure du dérivé **124c'** par DRX. Néanmoins, si la température du milieu réactionnel est remontée à 20°C avant acidification, la cyclisation a effectivement lieu et fournit le dérivé bicyclique (*rac*)-**121** (Schéma 56 et tableau 8, entrée 9).<sup>98</sup>

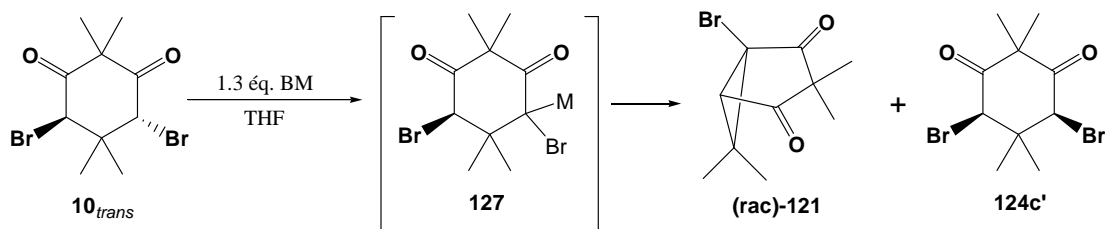


Schéma 56

Entrées	BM	Conditions	<b>10<sub>trans</sub></b>	( <i>rac</i> )- <b>121</b>	<b>124c'</b>
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	(i) 80°C, 4h (ii) aq. HCl	95		
2	NaOH	(i) 20°C, 4h (ii) aq. HCl		88	
3	KOH	(i) 20°C, 4h (ii) aq. HCl		92	
4	<i>t</i> -BuOK	(i) 20°C, 4h (ii) aq. HCl		91	
5	NaHMDS	(i) 20°C, 4h (ii) aq. HCl		97	
6	KHMDS	(i) 20°C, 4h (ii) aq. HCl		98	
7	<i>t</i> -BuOK	(i) -78°C, 2h (ii) NH <sub>4</sub> Cl, -78°C	2		98
8	KHMDS	(i) -78°C, 2h (ii) NH <sub>4</sub> Cl, -78°C	2		98
9	KHMDS	(i) -78°C, 2h (ii) -78 à 20°C, 2h (iii) aq. HCl	4	93	3

Tableau 8

Le dérivé *cis* **124c'** réagit avec du KHMDS d'une manière identique à celle décrite pour **10<sub>trans</sub>** à savoir que **124c'** se cyclise en (*rac*)-**121** lorsque la réaction est conduite à 20°C (Schéma 57 et tableau 9, entrée 1) et est régénéré après métallation et protonation à -78°C (Schéma 57 et tableau 9, entrée 2).

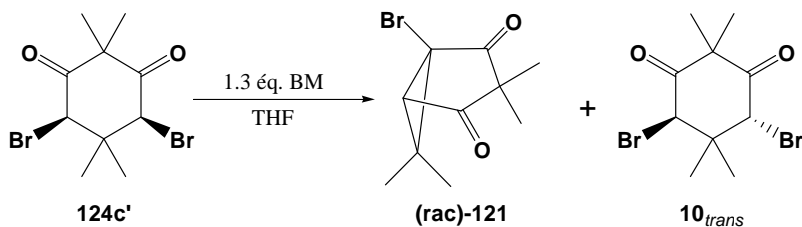


Schéma 57

Entrées	BM	Conditions	<b>124c'</b>	( <i>rac</i> )- <b>121</b>	<b>10<sub>trans</sub></b>
1	KHMDS	(i) -78°C, 2h (ii) -78 à 20°C, 2h (iii) aq. HCl	6	88	3
2	KHMDS	(i) -78°C, 2h (ii) NH <sub>4</sub> Cl, -78°C	96		2

Tableau 9

### 2.5.3.2. Réactivité vis-à-vis des bases lithiées

Nous avons été amené à étudier la réactivité des dérivés dibromés *trans* **10<sub>trans</sub>** et *cis* **124c'** vis-à-vis de bases lithiées. Nous obtenons toujours la dicétone bicyclique monobromée (*rac*)-**121** que la réaction soit conduite avec du LiOH, du LDA ou du LiHMDS (Schéma 58 et tableau 10, entrées 1 et 3-4) mais le rendement est modeste. Simultanément, nous récupérons aussi la dicétone dibromée **124'c** (Schéma 58 et tableau 10, entrées 1 à 4). Lorsque du LiOH ou du LDA sont utilisés, nous observons la formation de la dicétone monobromée **9** en quantité appréciable résultant vraisemblablement de la protonation de l'énolate **128** formé par échange Br/Li (Schéma 58 et tableau 10, entrées 1 à 3). Il est intéressant de noter la faible aptitude de l'énolate lithié **128** à effectuer la réaction de cyclisation intramoléculaire conduisant à la dicétone **14**.<sup>98</sup>

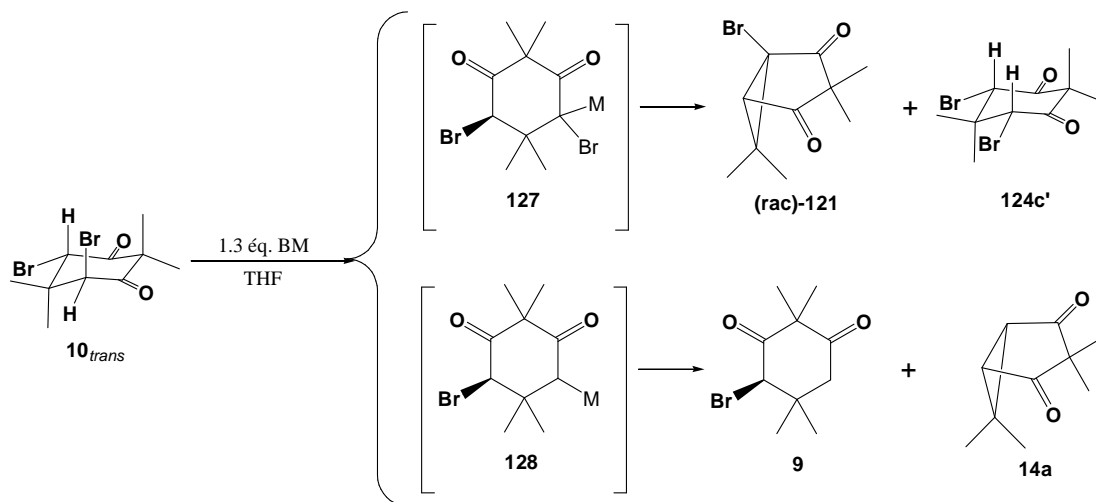


Schéma 58

Entrées	BM	Conditions	<b>10<sub>trans</sub></b>	<b>124c'</b>	( <i>rac</i> )- <b>121</b>	<b>9</b>
1	LiOH	(i) 20°C, 4h (ii) aq. HCl	22	20	30	28
2	LDA	(i) -78°C, 2h (ii) NH <sub>4</sub> Cl, -78°C	26	22		52
3	LDA	(i) -78°C, 2h (ii) -78 à 20°C, 2h (iii) aq. HCl	24	19	2	55
4	LiHMDS	(i) -78°C, 2h (ii) -78 à 20°C, 2h (iii) aq. HCl	53	42	5	

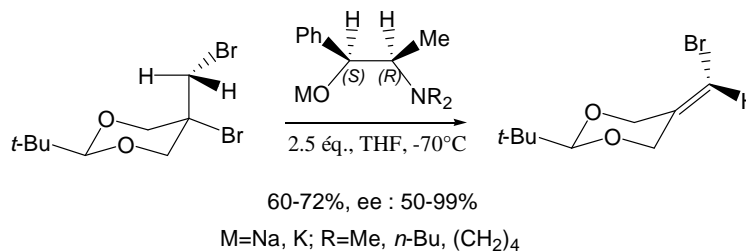
Tableau 10

Les amidures ont une grande aptitude à jouer le rôle de base vis-à-vis des cétones possédant un hydrogène en alpha. Il a été montré par Stork<sup>103</sup> que cette métallation est d'autant plus favorable qu'elle engendre l'énolate par recouvrement constant des orbitales. Ceci est effectif lorsque la base attaque un hydrogène dont la liaison C-H est perpendiculaire au plan incluant le carbonyle et les carbones en  $\alpha$  et  $\alpha'$  du carbonyle. La dicétone dibromée *trans* **10<sub>trans</sub>** possède un hydrogène sur le carbone  $\alpha$  et un brome sur le carbone  $\alpha'$  qui possèdent cette orientation et susceptible tout deux de générer le même énolate. La faiblesse de la liaison C-Br par rapport à C-H est vraisemblablement la cause de cette compétition en faveur de l'échange Br/Li. Nous avons été surpris de constater que le dérivé *cis* **124c'** possédant les deux atomes de brome en position axiale était bien moins susceptible à subir l'échange Br/Li par réaction avec le LDA (**10<sub>trans</sub>**/**124c'**/**9**/**14** : 22/47/27/4 en comparaison avec le Schéma 58 et tableau 10, entrée 3).<sup>98</sup> Très peu d'exemples d'échange Br/Li à partir d' $\alpha$ -bromo-cétones et d'hydroxydes métalliques ou d'amidures métalliques sont décrits.<sup>104</sup> Ce genre d'échange prévaut cependant dans des

réactions des sélénolates et tellurates métalliques, espèces réactives plus molles, avec les  $\alpha$ -iodo-cétones.<sup>105</sup>

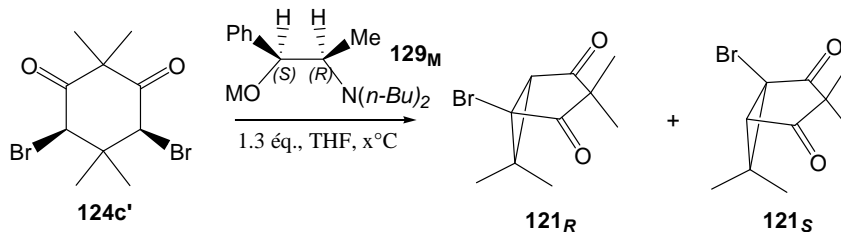
### 2.5.3.3. Cyclisation énantiosélective

Au vu des résultats obtenus ci-dessus, nous avons décidé d'utiliser l'amidure potassique **129<sub>K</sub>** de Soai<sup>106</sup> notamment utilisé avec succès par le groupe de Duhamel pour tenter d'effectuer des métallations énantiosélective de **124c** ou **124c'** (Schéma 59).<sup>107,108</sup>



**Schéma 59**

Nous avons initié nos recherches sur l'isomère *méso* **124c'**. La base de Soai réagit efficacement avec ce dernier (THF, 0°C) et conduit à la dicétone monobromée **121** mais sous forme racémique et ce quelle que soit la température à laquelle la réaction est effectuée (Schéma 60 et tableau 11). Nous avons observé que la réaction est plus lente à -40°C qu'à 0°C mais n'avons pas observé d'amélioration sur le contrôle stéréochimique que l'alcoolate sodique ou potassique soit utilisé (Schéma 60 et tableau 11, comparer entrées 2-3 à 1).<sup>98</sup>

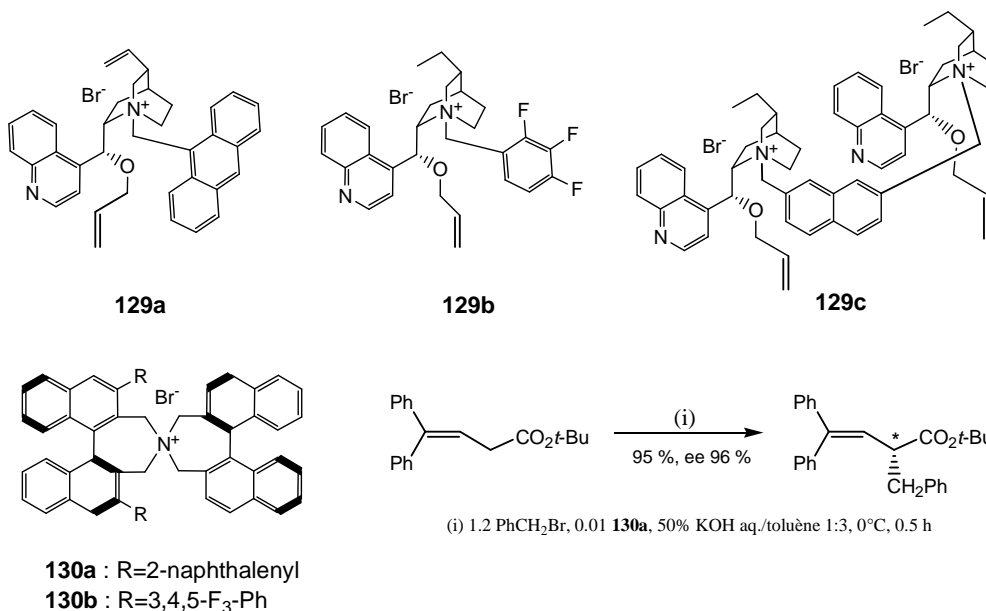


**Schéma 60**

Entrées	M	Temp. (°C)	Temps (h)	<b>124c'</b>	<b>121</b> (ee)
1	K	0	1	14	81 (0%)
2	K	-40	3	69	29 (0%)
3	Na	-40	3	80	15 (0%)

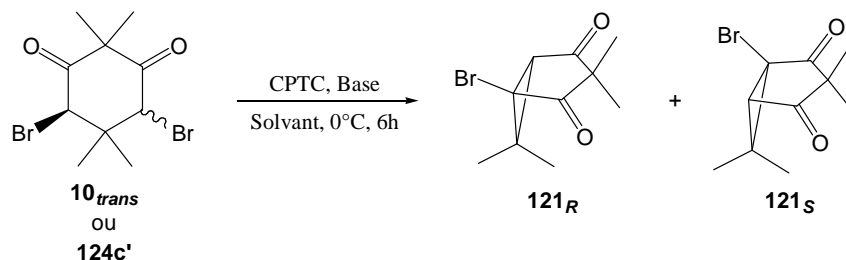
**Tableau 11**

Nous avons aussi utilisé des agents de transfert de phases chiraux (CPTC) en présence d'hydroxydes métalliques pour effectuer la réaction d'annélation. En effet, ces dernières années, de nombreux exemples d'alkylations énantiosélectives ont été décrits dans la littérature impliquant dans ces réactions des sels d'ammonium scalémiques dérivés d'alcaloïdes de la chinchonidine<sup>109-113</sup> **129a-c** ou de binaphtyles<sup>113-116</sup> **130a-b** (Schéma 61).



### Schéma 61

Nous avons testé ces différents agents de transfert de phases vis-à-vis des deux dicétones dibromées **124c'** et **10<sub>trans</sub>** (Schéma 62 et tableau 12).<sup>98</sup>



### Schéma 62

Entrées	Dibromé	CPTC (% mol)	Base (éq.)	Solvant	Rdt (%) (ee (%))
1	<b>10<sub>trans</sub></b>	<b>129a</b> (10)	CsOH.H <sub>2</sub> O (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	76 (11)
2	<b>124c'</b>	<b>129a</b> (10)	CsOH.H <sub>2</sub> O (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	82 (11)
3	<b>10<sub>trans</sub></b>	<b>129b</b> (10)	50% aq. KOH (1.5 ml)	Toluene/CHCl <sub>3</sub> (7:3)	42 (<2)
4	<b>124c'</b>	<b>129b</b> (10)	50% aq. KOH (1.5 ml)	Toluene/CHCl <sub>3</sub> (7:3)	39 (<2)
5	<b>10<sub>trans</sub></b>	<b>129c</b> (1)	50% aq. KOH (1.5 ml)	Toluene/CHCl <sub>3</sub> (7:3)	71 (7)
6	<b>124c'</b>	<b>129c</b> (1)	50% aq. KOH (1.5 ml)	Toluene/CHCl <sub>3</sub> (7:3)	86 (5)
7	<b>10<sub>trans</sub></b>	<b>130a</b> (1)	50% aq. KOH (2 ml)	Toluene	72 (4)
8	<b>124c'</b>	<b>130a</b> (1)	50% aq. KOH (2 ml)	Toluene	60 (<1)
9	<b>10<sub>trans</sub></b>	<b>130b</b> (1)	50% aq. KOH (2 ml)	Toluene	85 (30)
10	<b>124c'</b>	<b>130b</b> (1)	50% aq. KOH (2 ml)	Toluene	75 (26)

Tableau 12

L'utilisation de **130b** dans le toluène en présence d'hydroxyde de potassium aqueux à 0°C nous permet d'obtenir le dérivé **121'** avec un bon rendement (68-85%) et une énantiosélectivité modeste par rapport aux standards usuels (26-30%) et cela aussi bien au départ de la dicétone dibromée *cis* **124c'** que *trans* **10<sub>trans</sub>** (Schéma 62 et tableau 12, entrées 9-10).<sup>98</sup> Ceci nous laisse donc penser qu'un processus complexe impliquant une série

d'épimérisations a lieu prioritairement à la réaction d'annélation conduisant au dérivé bicyclique **121'**. Les autres agents de transfert de phases nous ont également permis d'obtenir le dérivé **121'** avec des rendements acceptables (39-86%) mais avec une sélectivité bien moins bonne voir quasi nulle (ee = 0-11%) (Schéma 62 et tableau 12, entrées 1-8).<sup>98</sup>

Les résultats obtenus se sont avérés relativement décevants car nous n'avons pas réussi à synthétiser la dicétone monobromée scalémique **121'**. Certes, nous n'avons pu accéder à la panoplie d'agents de transfert de phases scalémiques que nous aurions souhaité utiliser en effet peu d'agents de transfert de phases scalémiques sont commerciaux et les synthèses de ce type de dérivés sont laborieuses. Aux vues des résultats observés sur l'échantillon de catalyseurs utilisés, nous avons à contrecœur décidé de ne pas poursuivre l'optimisation de la réaction. Nous tenons à remercier le professeur Luxen pour le don de certains des agents de transfert de phases. Nous avons néanmoins transformé le produit **121'**, obtenu par cyclisation de **10<sub>trans</sub>** avec l'agent de transfert de phase **130b**, en acide *cis*-chrysanthémique **2b** afin de déterminer la stéréochimie du produit majoritaire. La série de transformations décrites au Schéma 52 nous a permis d'obtenir l'acide *cis*-chrysanthémique **2b'** sous forme d'un mélange **1R/1S**: 65/35 et donc de déterminer que l'isomère majoritaire, résultant de l'annulation est le stéréoisomère **121<sub>S</sub>** (Schéma 63).<sup>98</sup>

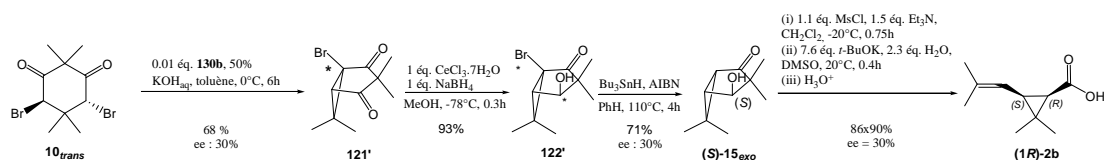


Schéma 63

### 3. Addition diastéréosélective sur la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohex-3-énol

#### 3.1.Stratégie

Il y a quelques années notre groupe avait décrit la synthèse racémique de l'acide *cis*-chrysanthémique (**rac**)-**2b**, toujours au départ de la diméthyle dimédone **8**, impliquant l'addition de brome sur la double liaison C,C de la cétone prochirale  $\beta,\gamma$ -insaturée **11** (Schéma 6).<sup>40</sup> De plus, des travaux préliminaires avaient été entamés à l'extension de cette stratégie à la synthèse énantiosélective d'acide (1*R*)-*cis*-chrysanthémique (**1R**)-**2b**.<sup>95</sup> Cependant, cette transformation impliquait une addition asymétrique *trans* de brome sur la double liaisons C,C de **11**, et il n'existe pas à ce jour de méthodes générales applicables à **11**.<sup>117-119</sup> De ce fait, une nouvelle approche avait dès lors été envisagée impliquant la réduction énantiosélective de **11** en alcool homoallylique **131'** espérant réaliser une réaction d'addition diastéréosélective de brome (Schéma 64).

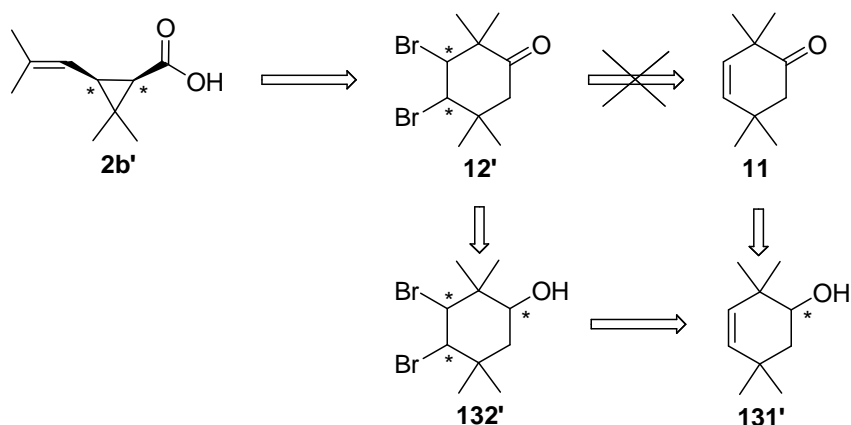
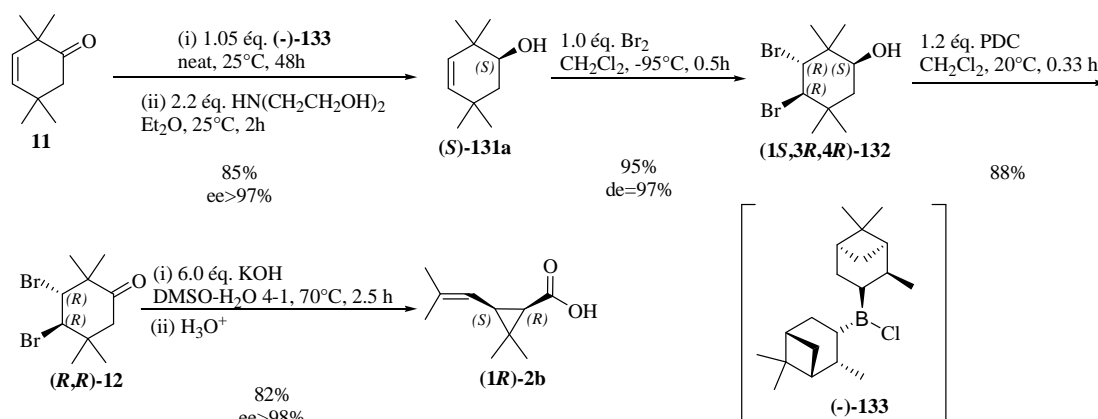


Schéma 64

Nous présentons nos résultats concernant l'addition de brome sur la double liaison C,C de **131a'**.

## 3.2. Résultats préliminaires

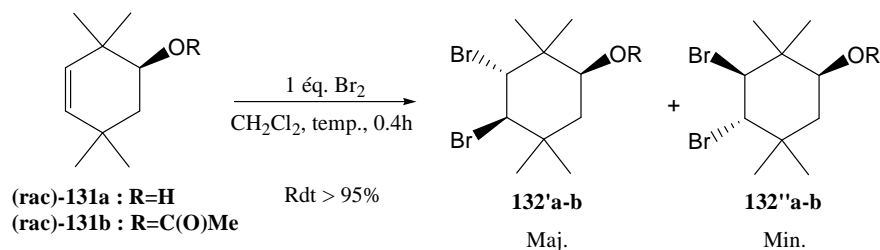
La réduction énantiosélective de la cétone prochirale  $\beta,\gamma$ -insaturée **11** avait été effectuée par Stéphane Jeanmart dans son travail de thèse.<sup>95</sup> Il avait montré que le (-)- $\beta$ -chlorodiisopinocamphéylborane (-)-**133** permettait de réaliser cette réduction avec un très bon rendement et une excellente énantiosélectivité conduisant à l'alcool homoallylique de stéréochimie *S* (**S**)-**131a**.<sup>97</sup> De plus, S. Jeanmart avait décrit<sup>95</sup> que l'addition de brome sur la double liaison C,C de (**S**)-**131a** était hautement diastéréosélective à basse température et fournissait quasi exclusivement le dérivé (**1S,3R,4R**)-**132** avec un excellent rendement. L'oxydation de la fonction alcool de ce dernier au moyen de PDC fournit (**R,R**)-**12** précurseur de l'acide (1*R*)-*cis*-chrysanthémique (**1R**)-**2b** optiquement actif par réaction avec de l'hydroxyde de potassium dans le DMSO (Schéma 65).<sup>97</sup>



## 3.3. Etude de l'addition diastéréosélective de brome

### 3.3.1. Résultats

Il avait été montré que la diastéréosélectivité de l'addition de brome sur la double liaison C,C de (**rac**)-**131a** est fortement dépendante de la température (Schéma 66 et tableau 13, entrées 1-3). De plus, il avait également été montré que la diastéréosélectivité était moins bonne si l'addition était effectuée sur l'acétate (**rac**)-**131b** correspondant (Schéma 66 et tableau 13, comparer entrées 2-3 aux entrées 4-5).<sup>97</sup>



Entrées	( <b>rac</b> )- <b>131</b>	R	Temp.(°C)	de (%)
1	( <b>rac</b> )- <b>131a</b>	H	-95	97
2	( <b>rac</b> )- <b>131a</b>	H	-78	90



3	(rac)- <b>131a</b>	H	0	76
4	(rac)- <b>131b</b>	C(O)Me	-78	77
5	(rac)- <b>131b</b>	C(O)Me	0	62

Tableau 13

Des travaux remontant aux débuts des années 1980 sur la dibromation du 4-tridéutéro-méthoxy- **134a**, du 4-acétoxy- **134b** et du 4-trifluoro-acétoxcyclohexène **134c** dans des conditions similaires ( $\text{CHCl}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ ) avaient également montré que les dérivés dibromés **135'a-c** et **135''a-c** étaient produits quantitativement avec toujours une préférence pour les stéréoisomères **135'a-c** (Schéma 67, entrée A).<sup>120</sup> Plus récemment, des résultats similaires ont également été publiés lors de la dibromation du *tert*-butyle *N*-(cyclohex-3-ényl)carbamate **136a** et du *N*-(cyclohex-3-ényl)trifluoro-acétamide **136b** dans le dichlorométhane à  $-78^\circ\text{C}$  (Schéma 67, entrée B).<sup>121</sup> La diastéréosélectivité de ces deux réactions est bien plus faible que celle observée dans le cas de l'alcool homoallylique (rac)-**131a**.

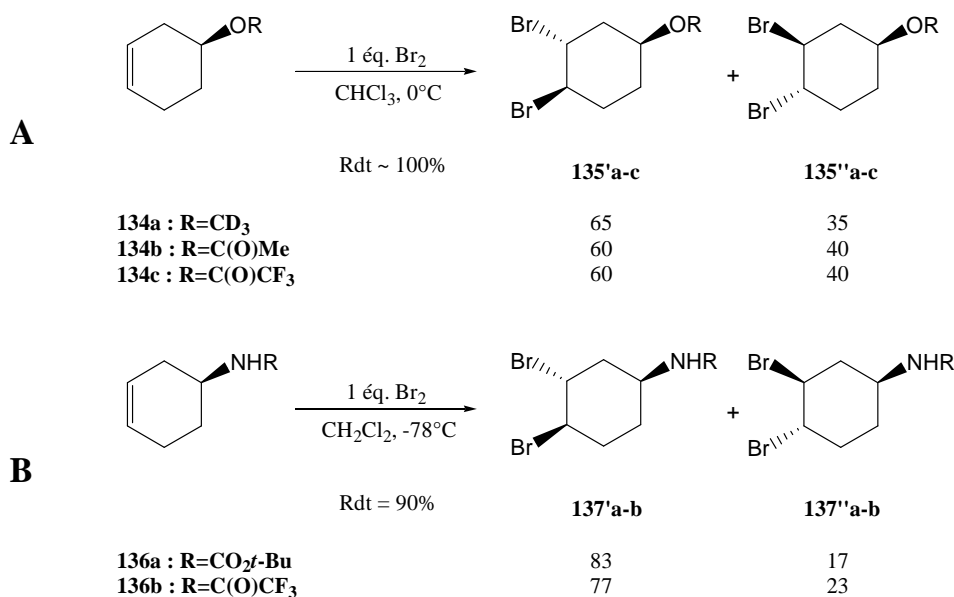


Schéma 67

### 3.3.2. Rationalisation

La formation préférentielle du stéréoisomère **132'** par rapport à **132''** peut être expliquée par l'attaque majoritaire de l'ion bromure en position C-4 de **138** ou en position C-3 de son diastéréoisomère **139** via un état de transition chaise (Schéma 68, entrées a et b) par rapport à l'attaque en position C-3 de **138** ou en C-4 de **139** via un état de transition bateau-twisté moins favorable (Schéma 68, entrées c et d).

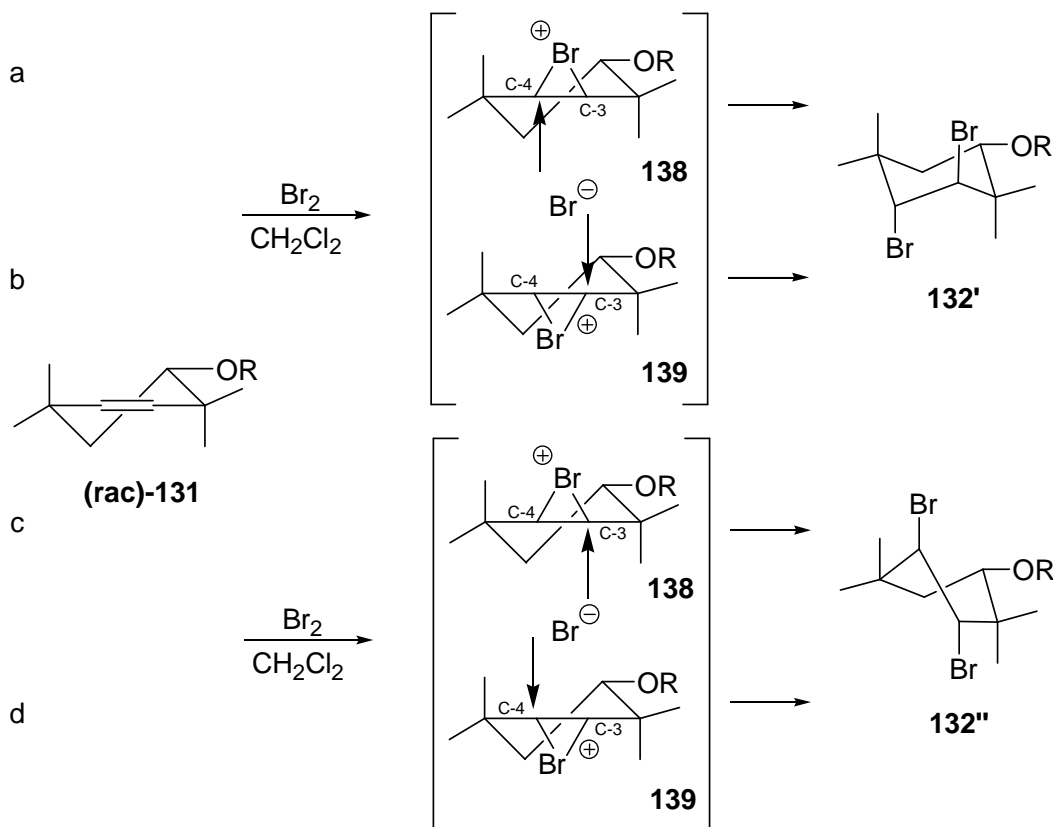


Schéma 68

### 3.4. Etude de l'addition diastéréosélective d'acide hypobromeux (HOBr)

#### 3.4.1. Stratégie

Cette analyse implique deux problématiques. D'une part de rechercher (i) le pourcentage d'attaque sur chacune des faces de **(S)-131** de l'ion bromonium conduisant a/aux bromonium(s) **138** et/ou **139** et d'autre part, (ii) sur chacun des bromoniums **138** et **139** formés la sélectivité de l'attaque en C-3 par rapport à C-4. La réponse à cette question nécessite une modélisation que nous avons effectuée en faisant réagir non pas du brome mais l'acide hypobromeux sur l'alcool homoallylique **(S)-131a**. Ainsi, les dérivés **140'** et **141''** devraient résulter de l'attaque de l'ion bromonium par une face (Schéma 69, entrées a et c) alors que les dérivés **140''** et **141'** résulteraient de l'attaque de la même espèce par l'autre face (Schéma 69, entrées b et d). Les difficultés inhérentes à l'utilisation de l'alcool homoallylique **(S)-131a** conduisant aux dérivés **140** et **141** possédant deux groupements hydroxyles nous ont amenés à effectuer la réaction d'addition sur l'acétate homoallylique **(S)-131b**. Nous étions néanmoins conscients que la sélectivité ne devrait pas être aussi bonne que celle impliquant l'alcool.

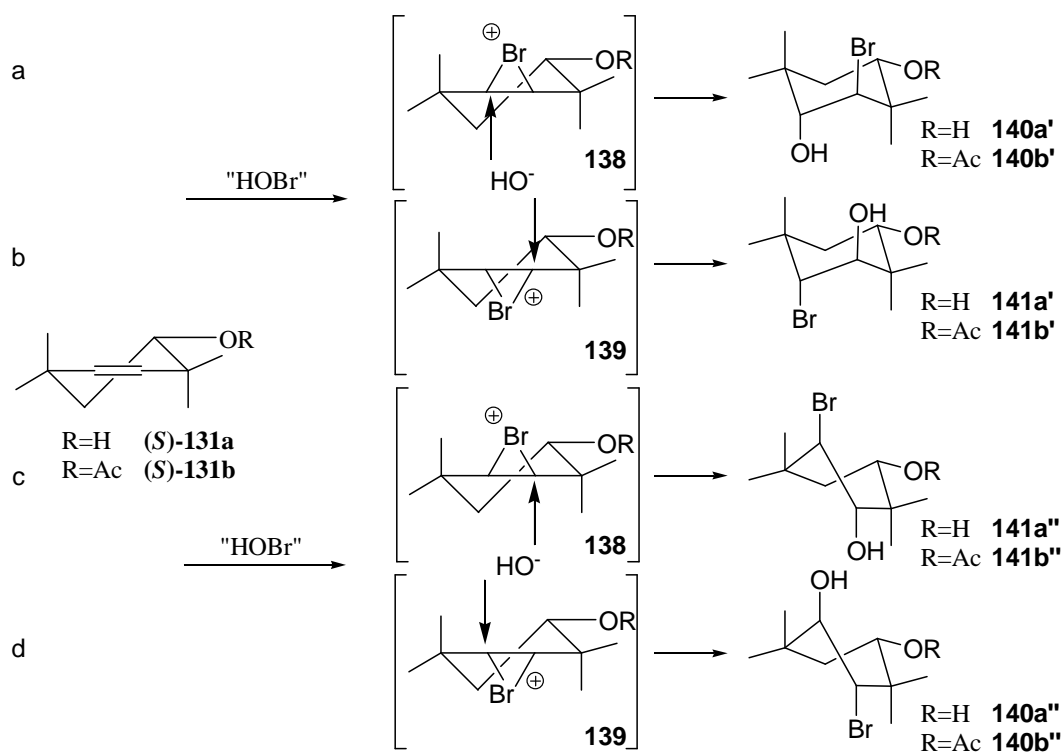


Schéma 69

Afin d'avoir accès aux informations souhaitées, nous avons adopté une stratégie qui implique l'isolation des  $\beta$ -bromohydrines **140b**+**141b** et leur transformation en les céto-mésylates **142<sub>Br</sub>**+**143<sub>Br</sub>** correspondant puis en dérivés bicycliques **22<sub>Br-exo</sub>**+**16<sub>exo</sub>** (Schéma 70).

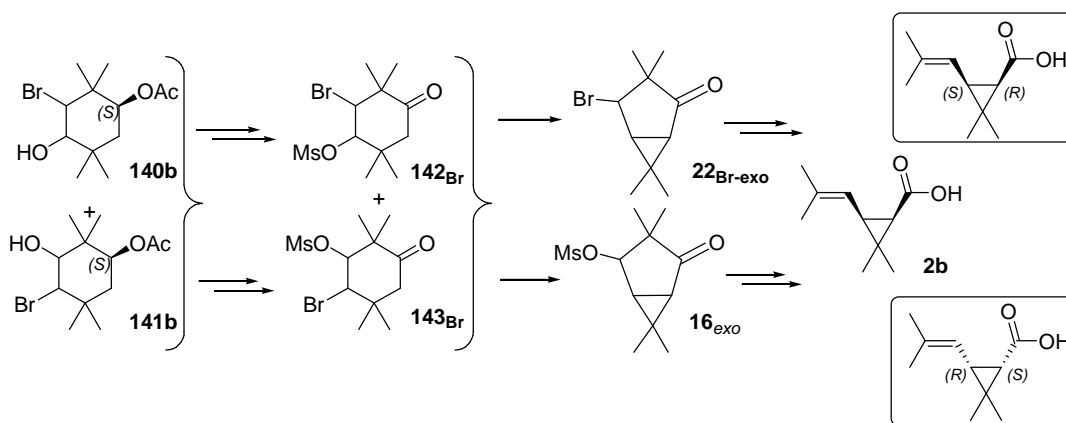


Schéma 70

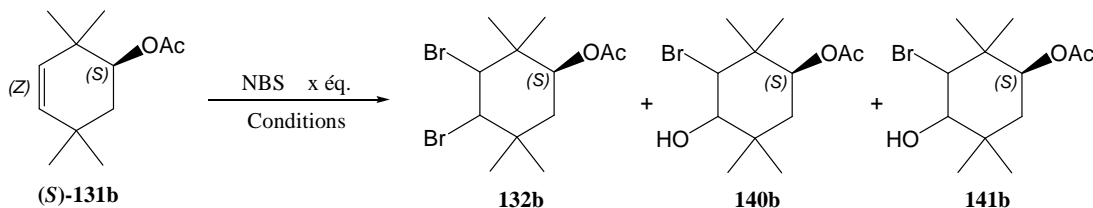
Nous voulions tirer avantage des similitudes structurales entre les cétones  $\beta$ -bromées **22<sub>Br-exo</sub>** et  $\beta$ -mésyloxy **16<sub>exo</sub>** (même squelette carboné) mais aussi des différences de groupement fonctionnel (brome sur **22<sub>Br-exo</sub>** et mésylate sur **16<sub>exo</sub>**) pour les séparer avant leur transformation en acide *cis*-chrysanthémique **2b**. L'excès énantiomérique de chacun des lots d'acide *cis*-chrysanthémique **2b** devrait refléter le rapport global entre les états de transition chaise et bateau twisté.

Le rapport des régioisomères **22<sub>Br-exo</sub>**/**16<sub>exo</sub>** devrait refléter le rapport des isomères **140**/**141** résultant de l'ouverture des ions bromoniums **138** et **139** respectivement sur les carbones C-4 et C-3. L'excès énantiomérique de **22<sub>Br-exo</sub>** devrait refléter le pourcentage de

**140''** formé au détriment de **140'** résultant de l'attaque du bromonium par une face ou l'autre de (*S*)-**131b** (Schéma 69, entrées a et d). L'excès énantiomérique de **16<sub>exo</sub>** devrait donner la même information concernant **141'** et **141''** (Schéma 69, entrée b et c).

### 3.4.2. Résultats

Nous nous sommes intéressés à la réaction de la *N*-bromo-succinimide en présence d'eau avec l'oléfine acétate (*S*)-**131b** (Schéma 71 et tableau 14) et nous sommes aperçus que la réaction est rapide dans le *tert*-butanol<sup>122</sup> à température ambiante mais que les bromohydrines **140b** et **141b** étaient produites avec un faible rendement et contaminées par un pourcentage non négligeable de dérivé dibromé **132b** (tableau 14, entrée 1). La même réaction conduite dans les mêmes conditions dans le DMSO,<sup>123</sup> la DME<sup>124</sup> ou l'acétone<sup>125</sup> s'est avérée particulièrement lente (tableau 14, entrées 2-4) et permet de recueillir des quantités importantes d'oléfine (*S*)-**131b** de départ ainsi que du dérivé dibromé **132b** même après 168 h de réaction. Les meilleurs résultats ont cependant été obtenus dans l'acétone aqueux. La réaction fournit un mélange de stéréoisomères de bromohydrines **140b** et **141b** avec un bon rendement, le dérivé dibromé **132b** étant obtenu à l'état de trace (tableau 14, entrée 4).

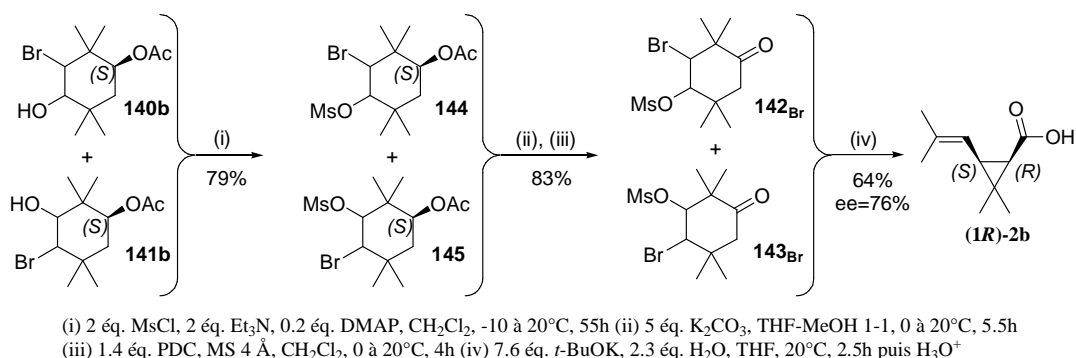


**Schéma 71**

Entrées	NBS (x éq.)	Conditions	Temps (h)	<b>131b</b> (%)	<b>132b</b> (%)	<b>140b+141b</b> (%)
1	1.1	<i>t</i> -BuOH-H <sub>2</sub> O 1-2, 20°C	0.75	0	6	57
2	2	DMSO + 2 éq. H <sub>2</sub> O, 20°C	168	34	27	26
3	4	DME-H <sub>2</sub> O 4-1, 20°C	168	24	19	34
4	1.5	Acétone-H <sub>2</sub> O 1-4	168	0	~2	86

**Tableau 14**

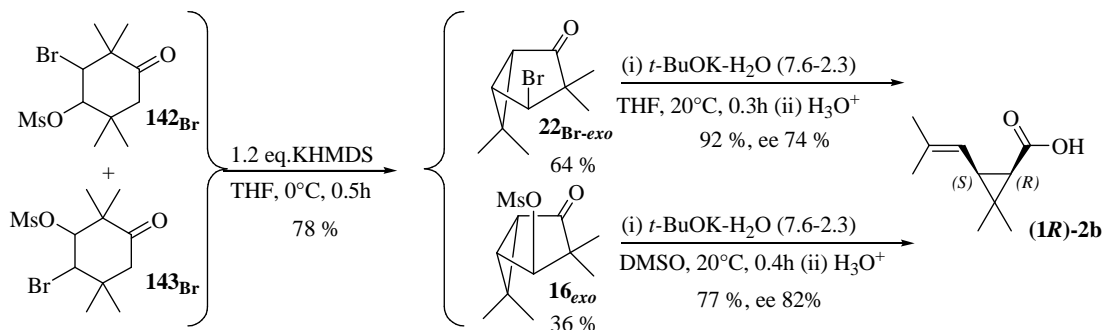
Nous avons pu déduire de l'analyse RMN du proton du mélange des bromohydrines **140b** et **141b** issu de la réaction effectuée dans l'acétone aqueux que celui-ci était constitué de deux isomères majoritaires et de deux isomères minoritaires. Les résultats des réactions sont décrits au Schéma 72 et ont permis de conclure que ce mélange est constitué de **140'b/141'b/140''b/141''b** dans un rapport 55/32/10/3 et que le bromonium intermédiaire **138b** résultant d'une attaque sur la même face que celle portant le groupement acétyle est légèrement favorisée (58%) par rapport à celle sur l'autre face (42%).



## Schéma 72

Le mélange d'isomères **140b** et **141b** a été transformé en bromo-céto-mésylates **142<sub>Br</sub>** et **143<sub>Br</sub>** par mésylation, hydrolyse des acétates par le carbonate de potassium et oxydation de l'alcool qui en résulte en cétone par réaction avec le PDC (Schéma 72). Le pourcentage relatif des composés **142<sub>Br</sub>** (64%) et **143<sub>Br</sub>** (36%) confirme le pourcentage relatif 65/35 des composés **140b/141b** obtenu précédemment.

Dans une approche similaire, le mélange des 2 β-bromomésylates **142<sub>Br</sub>** et **143<sub>Br</sub>** est transformé en un mélange de **22<sub>Br-exo</sub>** et **16<sub>exo</sub>** au moyen de KHMDS (Schéma 73). Comme espéré, ce mélange est aisément séparé en chacun de ses constituants par colonne chromatographique sur gel de silice (**22<sub>Br-exo</sub>**, rf: 0.52 pentane-éther: 95-5 et **16<sub>exo</sub>**, rf: 0.19 pentane-éther: 60-40) au moyen d'un mélange pentane-éther comme éluant (97/3 à 50/50) et chacun des dérivés bicycliques a été transformé en acide **(1R)-cis**-chrysanthémique au moyen du réactif de Gassman (Schéma 73).



## Schéma 73

Les résultats ainsi obtenus confirment ceux du Schéma 72 et nous permettent d'en déduire que l'addition d'acide hypobromeux sur le dérivé **(S)-131b** fournit un mélange de 4 isomères via la formation concomitante de deux bromoniums intermédiaires **138b** et **139b**, mélange constitué de deux régioisomères majoritaires à savoir **140'b** et **141'b** dans un rapport 63/37 résultant de l'ouverture des bromoniums **138b** et **139b** via un état de transition chaise et deux régioisomères minoritaires à savoir **141''b** et **140''b** dans un rapport 23/77 résultant de l'ouverture des deux bromoniums **138b** et **139b** via un état de transition bateau twisté (Schéma 74).

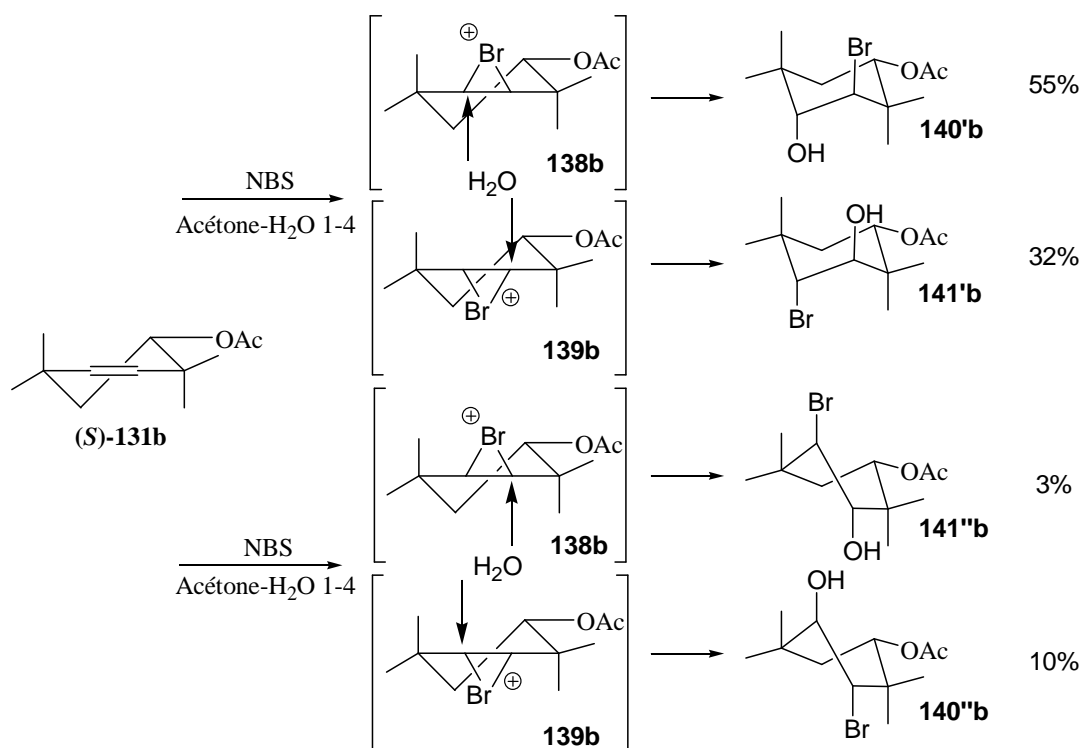


Schéma 74

### 3.5. Conclusion

Les résultats impliquant la *vic*-hydroxybromination (Schéma 69) et la *vic*-dibromination (Schéma 68) de l'alcool homoallylique **(S)-131a** ou de son acétate **(S)-131b** sont cohérents entre eux. Il existe donc une bonne présomption pour dire que les processus décrits dans les schémas 68 et 69 soient étroitement liés et que par conséquent nous pouvons supposer que les deux régioisomères de bromoniums bicycliques **138** et **139** sont également produits lors de l'addition de brome sur la double liaison C,C de **(S)-131b** dans un rapport semblable (**138/139** = 58/42).

## 4. Epoxydation diastéréosélective de la (1*S*)-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohex-3-énol

### 4.1. Synthèse des acides (1*R*)- et (1*S*)-*cis*-chrysanthémiques

#### 4.1.1. Stratégie

Au cours de son travail de thèse, Stéphane Jeanmart avait voulu étendre la stratégie présentée précédemment (Schéma 75, entrée a) à la synthèse d'acide *cis*-chrysanthémique (**rac**)-**2b** à partir de la 2,2,5,5-tétraméthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (Schéma 75, entrée b).<sup>95</sup> L'époxydation de la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **11**, bien qu'étant un challenge en raison de la possibilité de compétition d'une réaction de Bayer-Villiger, fut couronnée de succès. Par contre, l'alkylation *trans*-annélaire du dérivé **13**, échoua malgré une large gamme de conditions acides ou basiques testées.<sup>95</sup>

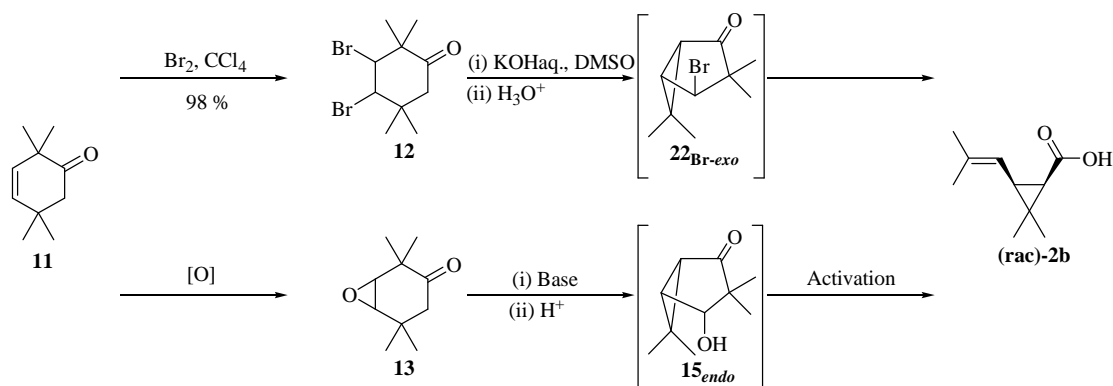


Schéma 75

Nous sommes cependant parvenus à générer l'énolate et ouvrir l'époxyde par réaction séquentielle de la 3,4-époxy-cyclohex-1-énone **11** avec le tétraméthylpipéridide de lithium et l'iodure de triméthylsilyle (Schéma 76, entrée a). La réaction n'est cependant pas régiosélective et fournit les deux régioisomères de  $\beta$ -iodo-silyloxy-cyclohexényles **146<sub>I</sub>**/**147<sub>I</sub>** dans un rapport 37/63 ((i) 1 éq. LiTMP, THF, -78 °C (ii) 2 éq. Me<sub>3</sub>SiI, THF, **146<sub>I</sub>** + **147<sub>I</sub>** 60 %, Schéma 76, entrée a).

Si la réaction est conduite en deux étapes impliquant l'isolement de l'énolate silylé **148<sub>i</sub>** suivi de son ouverture, nous obtenons également un mélange de  $\beta$ -iodo-silyloxy-cyclohexényles **146<sub>I</sub>**/**147<sub>I</sub>** mais dans un rapport différent (58/42, Schéma 76, entrée b).

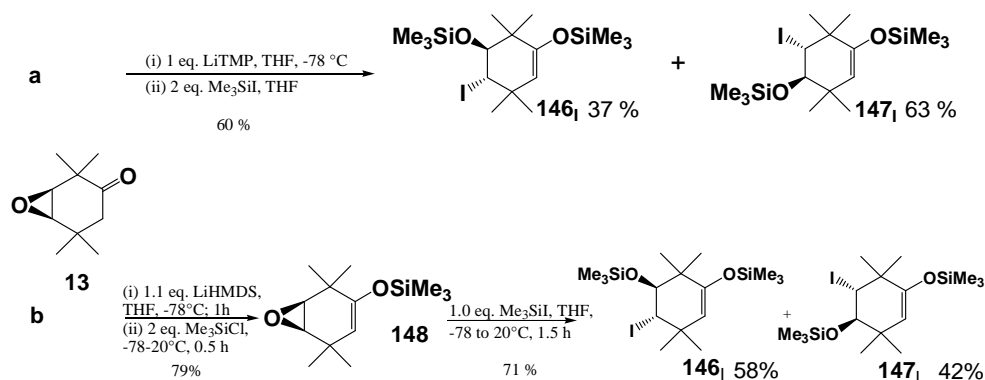


Schéma 76

Nous avons cependant envisagé une nouvelle stratégie basée sur l'ouverture directe de l'époxyde présent dans **13**. Ceci devrait permettre de détruire le bicyclic et les contraintes qu'il imposait et d'introduire des groupes partants en  $\gamma$  et  $\delta$  de la cétone permettant dans une étape ultérieure d'effectuer les réactions d'annélation intramoléculaire et de fragmentation qui fournirait l'acide *cis*-chrysanthémique (*rac*)-**2b** (Schéma 77).<sup>126</sup> La formation d'une halohydrine intermédiaire nous semblait être une alternative intéressante qui permettrait de contrôler la régiochimie et la stéréochimie de l'ouverture de l'oxirane en particulier.

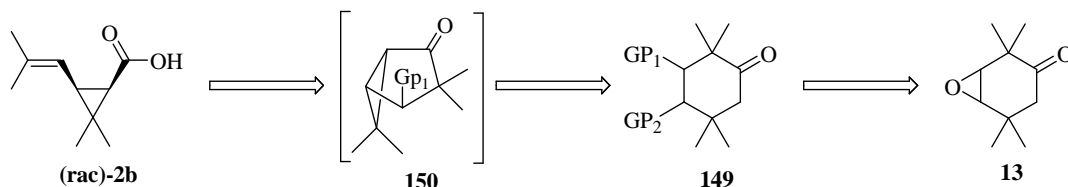


Schéma 77

## 4.1.2. Synthèse énantiosélective

### 4.1.2.1. Ouverture de l'époxyde de la 2,2,5,5-tétraméthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-one

Il existe de nombreux réactifs susceptibles d'effectuer la transformation d'un époxyde en halohydrines vicinales tel que les hydrides<sup>127-133</sup> ou les halogénures de métaux.<sup>128,134-137</sup> Nous en avons testés de nombreux avec la molécule **13**. Les résultats de ces travaux sont repris au Schéma 78 et tableau 15.<sup>126</sup>

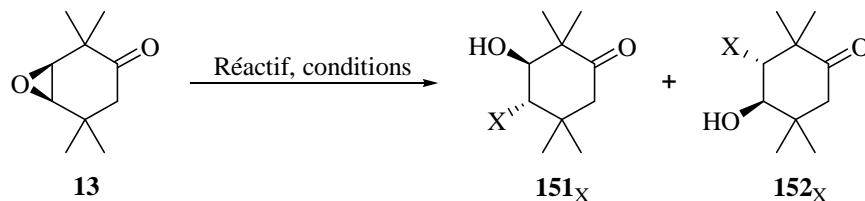


Schéma 78

Entrées	Réactif (éq.)	T (°C)	t (h)	X	Rdt (%)	151 <sub>X</sub> /152 <sub>X</sub>
1	Me <sub>3</sub> SiI (1) <sup>138-140</sup>	-78-20	2	I	78	49/51*
2	HCl (2) <sup>128,131-133</sup>	20	3	Cl	75	66/34
3	TiCl <sub>4</sub> (1) <sup>128,134</sup>	20	72	Cl	92	58/42
4	TiBr <sub>4</sub> (0.5)	20	2	Br	96	43/57



5	TiBr <sub>4</sub> (1)	-78	5	Br	55	55/45
6	TiBr <sub>4</sub> (1)	20	1	Br	96	45/55
7	BeCl <sub>2</sub> (5) <sup>135</sup>	20	100	Cl	83	80/20
8	SnCl <sub>2</sub> (0.6) <sup>136</sup>	20	18	Cl	00	-
9	CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O (0.5) <sup>137</sup>	60	3.5	Cl	00	-

\* Iodohydrines après hydrolyse acide de l'éther silylé intermédiaire

**Tableau 15**

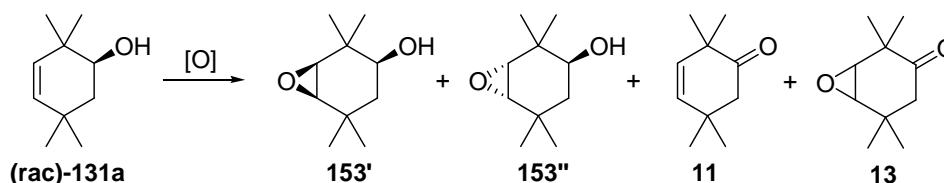
Bien que la plupart des réactifs testés permettent d'obtenir les halohydrines vicinales avec un excellent rendement et un contrôle stéréochimique complet en faveur de l'ouverture de l'époxyde en *trans*, aucun d'eux n'a permis un contrôle satisfaisant de la régiochimie des produits formés. La séparation des mélanges de régioisomères **151<sub>x</sub>** + **152<sub>x</sub>** s'est révélée extrêmement difficile mais nous avons néanmoins poursuivi notre approche sur les mélanges.

#### 4.1.2.2. Epoxydation diastéréosélective de la (1*S*)-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohex-3-énol

Stéphane Jeanmart avait lors de son travail de thèse investigué l'époxydation asymétrique de la cétone β,γ-insaturée **11** sans succès,<sup>95</sup> notamment par la méthode de Jacobsen-Katsuki<sup>141</sup> et la méthode de Shi.<sup>142</sup> Nous avons décidé de générer l'époxy-cétone **13** à partir de l'alcool homoallylique scalémique (*S*)-**131a** ce qui implique son époxydation diastéréosélective et l'oxydation du groupement hydroxyle de l'époxy-alcool **153'** qui en résulte.

La synthèse de l'époxy-alcool **153'** a été réalisée avec un bon rendement (88%) et un excellent contrôle de la face d'attaque (**153'/153''**: 98/2) au moyen de *t*-butyle hydroperoxyde catalysée par le molybdène hexacarbonyl<sup>143</sup> (Schéma 79 et tableau 16, entrée 2).<sup>126</sup> Elle tire avantage du fait que l'époxydation de (*rac*)-**131a** est dirigée par la face où se trouve le groupement hydroxyle et peut être rationalisée par une coordination du catalyseur à ce groupement ainsi qu'à l'hydroperoxyde.<sup>126</sup>

Parmi les autres réactifs testés, le *m*-CPBA<sup>144</sup> engendre les deux diastéréoisomères de l'époxyde (Schéma 79 et tableau 16, entrée 1) alors que les mélanges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/DCC<sup>145</sup> et *t*-BuOOH/VOAcac<sub>2</sub><sup>143</sup> ont permis d'obtenir **153'** avec un contrôle stéréochimique analogue à celui observé précédemment avec le catalyseur au molybdène. Les rendements sont malheureusement très faibles (Schéma 79 et tableau 16, entrées 3-4). Ceci est dû dans le premier cas à un faible taux de conversion et dans le deuxième à l'oxydation compétitive de la fonction alcool présente sur (*rac*)-**131a** et sur **153** conduisant respectivement aux cétones **11** et **13**.<sup>126</sup>



**Schéma 79**

Entrées	Réactifs (éq.)	Solvant	T (°C)	t (h)	( <i>rac</i> )- <b>131a</b> (%)	<b>153</b> (%)	<b>153'/153''</b>
1	<i>m</i> -CPBA/Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5/2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	4	3	81	50/50
2	<i>t</i> -BuOOH/Mo(CO) <sub>6</sub> (1.5/0.015)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80	2	0	88	98/02

3	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /DCC/KHCO <sub>3</sub> (8.8/2/2)	MeOH	20	23	74	25	97/03
4	<i>t</i> -BuOOH/VO(acac) <sub>2</sub> (1.5/0.015)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80	5	23*	26	99/01

\*38% de 11 et 10% de 13 formés

Tableau 16

L'oxydation de l'époxy-alcool **153** a été aisément réalisée au moyen de PDC<sup>146</sup> pour fournir la (3*S*,4*R*)-époxy-cyclohexane-2-one (**1S,6R**)-**13** (1.5 éq. PDC, MS 4 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 à 20°C, 18h, 86%) (Schéma 80). La synthèse de l'acide *cis*-chrysanthémique **2b** a ensuite pu être réalisée aisément par ouverture de l'époxyde par le tétrabromure de titane (Schéma 78 et tableau 15, entrée 4) (Schéma 80) et utilisant la séquence de réactions déjà décrite au Schéma 72. Néanmoins dans ce cas la séparation des deux cétones bicycliques **22Br-exo** et **16exo** est strictement nécessaire pour accéder à l'acide *cis*-chrysanthémique scalémique **2b'**. En effet, l'application de la suite de réaction décrite au Schéma 72 appliquée au mélange de bromohydrines **151'** et **152'** résultant de l'ouverture de l'époxyde **153'** par le TiBr<sub>4</sub> engendre l'acide *cis*-chrysanthémique **2b'** avec un excès énantiomérique très faible (9%) (Schéma 80).<sup>126</sup>

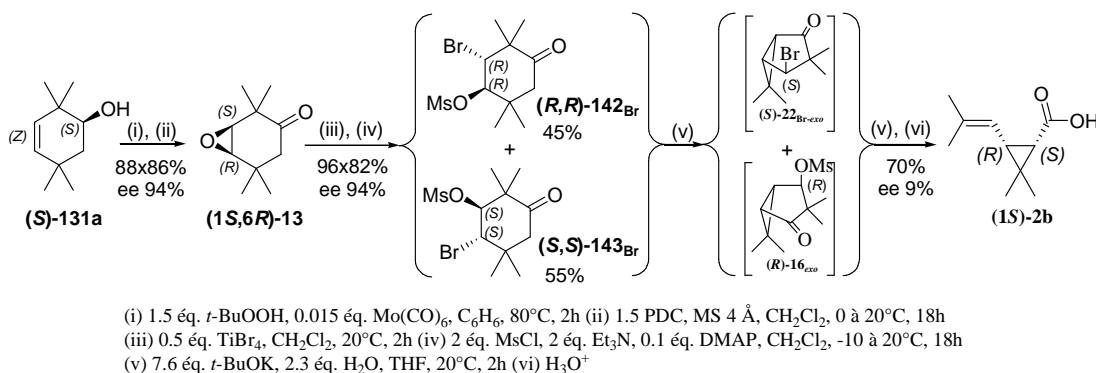


Schéma 80

Ceci est du au fait que chacune des cétones **142** et **143** engendre un acide *cis*-chrysanthémique scalémique mais de chiralité opposée (voir Schéma 81).

#### 4.1.2.3. Synthèse des acides (1*R*)- et (1*S*)-*cis*-chrysanthémiques

Dès lors, nous avons donc dans un premier temps transformé le mélange de bromohydrines **151Br'**+**152Br'** en mélange de cétones bicycliques (*S*)-**22Br-exo** et (*R*)-**16exo** (i) 2 éq. MsCl, 2 éq. Et<sub>3</sub>N, 0.1 éq. DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 à 20°C, 18h, 82%, (ii) 1.2 éq. KHMDS, THF, 0°C, 1h, 83%). Ce mélange a été aisément séparé en chacun de ses constituants par colonne chromatographique sur gel de silice qui ont été transformés en acide *cis*-chrysanthémique au moyen du réactif de Gassman (Schéma 81). Le dérivé (*S*)-**22Br-exo** engendre l'acide (1*R*)-**2b**<sup>126</sup> précurseur de la deltaméthrine **1c** alors que le dérivé (*R*)-**16exo** engendre l'acide (1*S*)-**2b**<sup>126</sup> précurseur de la *S*-Bio-alléthrine **1e** après une étape bien connue d'isomérisation *cis/trans*<sup>14-16,147</sup> au moyen d'une base (voir Schéma 1).

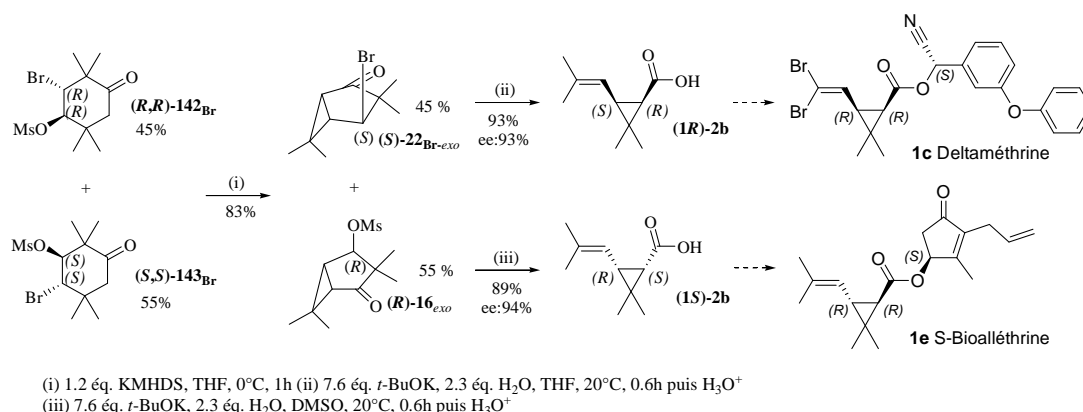


Schéma 81

## 4.2. Synthèse de l'acide (1*S*)-*cis*-chrysanthémique par carbocyclisation sélective de la (4*S*)-chloro-(3*S*)-hydroxy-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexanone

### 4.2.1. Stratégie

Bien que la stratégie présentée au chapitre précédent ait permis d'accéder avec succès à chacun des énantiomères d'acide *cis*-chrysanthémique **2b**, nous avons développé une autre stratégie permettant de synthétiser un seul énantiomère de l'acide *cis*-chrysanthémique **2b** au départ de la même époxy-cétone scalémique (**1S,6R**)-**13**.

Nous avons décidé, dans un premier temps, de déprotéger les deux groupements silyloxy présents sur **146I** et **147I**, espérant produire simultanément le céto-alcool *exo* **15<sub>exo</sub>** qui a déjà été transformé en acide *cis*-chrysanthémique **2b** et l'époxy-cétone **13** qui peut avantageusement être recyclée.

Nous étions conscients que le régioisomère **147I** ne pouvait qu'engendrer l'époxyde **13** alors que cette déprotection au départ de **146I** pouvait conduire à l'énolate **154a**, à l'alcoolate **154b** ou au mélange des deux (Schéma 82) ou même au produit complètement déprotégé **154c** et que dépendant des vitesses de réactions subséquentes, permettre la formation de la  $\beta$ -hydroxy-cétone **15<sub>exo</sub>** ou de l'époxyde **13**. Il nous semblait néanmoins que la formation de l'énolate devrait primer sur celle de l'alcoolate vu la différence substantielle entre les groupes partants portés par l'atome de silicium.

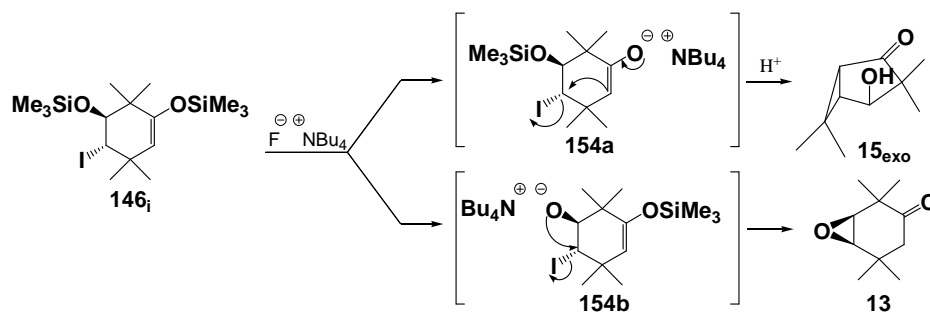
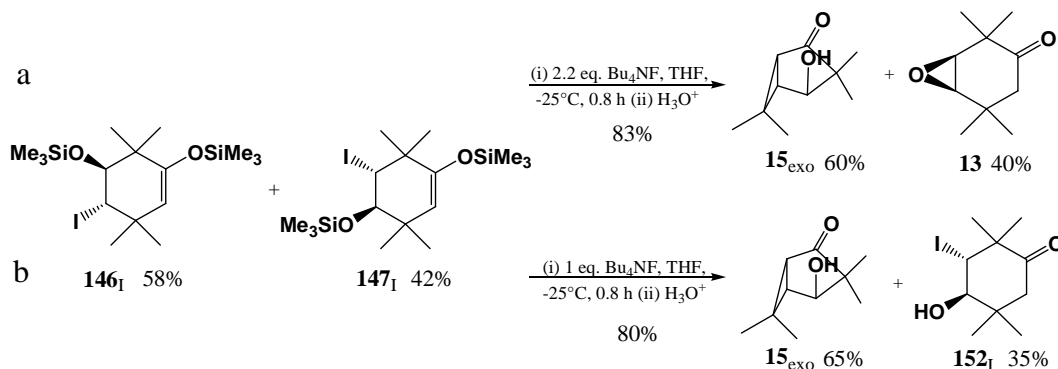


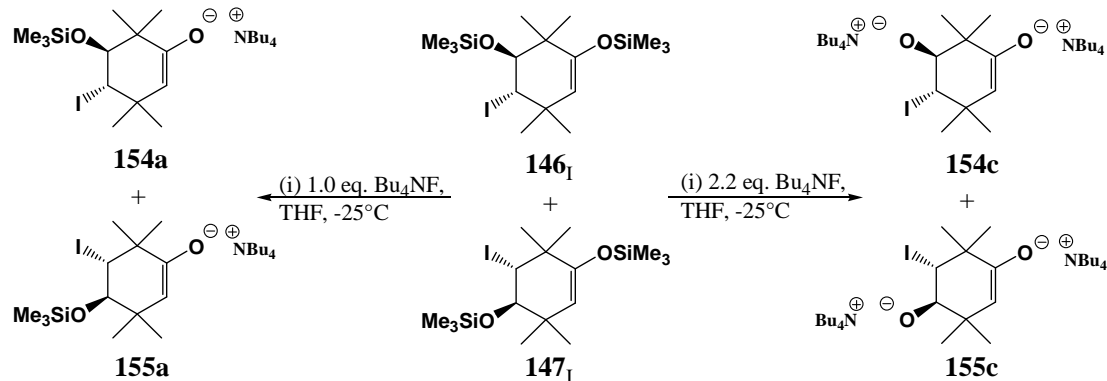
Schéma 82

Nous avons fait réagir le mélange des deux  $\beta$ -iodo-silyloxy-cyclohexényles **146<sub>I</sub>** et **147<sub>I</sub>** avec un léger excès de fluorure de tétrabutyle ammonium et avons obtenu avec un bon rendement un mélange aisément séparable de céto-alcool *exo* **15<sub>exo</sub>** et d'époxy-cétone **13**, dans un rapport proche de celui de **146<sub>I</sub>**/**147<sub>I</sub>** (2.2 éq. Bu<sub>4</sub>NF, THF, 25 °C, 0.6 h, 83 %, **15<sub>exo</sub>**/**13**: 60/40, Schéma 83, entrée a).



**Schéma 83**

Ce résultat peut être rationalisé par la C-alkylation sélective au départ de **146<sub>I</sub>** et la O-alkylation sélective au départ de **147<sub>I</sub>** impliquant la formation intermédiaire des sels de di-ammonium **155a** et **155b** (Schéma 84). Le résultat impliquant un seul équivalent de fluorure de tétrabutyle ammonium qui produit à la place un mélange de **15<sub>exo</sub>** et de **152<sub>I</sub>** (Schéma 83, entrée b) suggère que le clivage sélectif de l'énolate silylé génère un mélange de **154a** et **154b** dans lequel l'éther silylé joue le rôle de groupement protecteur et évite la formation de l'époxyde **13** (Schéma 84).



**Schéma 84**

Malgré les résultats encourageants, nous avons voulu tenter le même type de stratégie au départ d'halohydrines. En effet, le traitement à la base du mélange d'halohydrines **151** et **152** devrait régénérer l'époxyde **13** à partir du régioisomère **152** qui n'est pas susceptible de générer le dérivé bicyclique [3.1.0] **22<sub>X-exo</sub>**, tandis que son régioisomère **151** est susceptible de générer l'époxyde **13** par déprotonation de l'alcool ou le dérivé bicyclique **15<sub>exo</sub>** par métallation en alpha du carbonyle suivi de la réaction d'annélation (Schéma 85). Les conditions de cyclisation de **151** doivent être suffisamment douces pour éviter la réaction de rétro-aldolisation et polymérisation de l'alcoolate intermédiaire (voir Schéma 34).

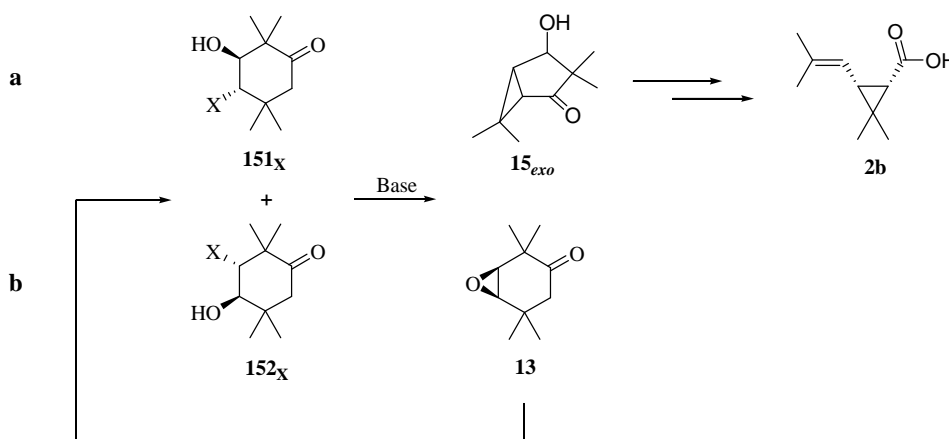


Schéma 85

## 4.2.2. Carbocyclisation sélective

### 4.2.2.1. Au départ de la 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexanone

Nous avons décidé dans un premier temps de travailler au départ du seul régioisomère de bromohydrine **151<sub>Br</sub>** auquel nous avons accès après séparation du mélange et de rechercher les conditions permettant de générer le bicyclic au détriment de l'époxyde. Il est peu probable que l'on puisse sélectivement générer l'énolate sans transformer l'alcool en alcoolate (Schéma 86). Néanmoins, on pourrait tirer partie d'une compétition favorable entre la O-alkylation de l'alcoolate **156a<sub>Br</sub>** et la C-alkylation de l'énolate **157a<sub>Br</sub>** pour favoriser cette dernière et ce par le choix judicieux de l'halogène, du contre-ion de la base, du solvant et de la température. Un seul équivalent de base pourrait faire l'affaire. Autrement, l'utilisation d'un excès de base pourrait favoriser la compétition entre les 2 réactions de cyclisation.

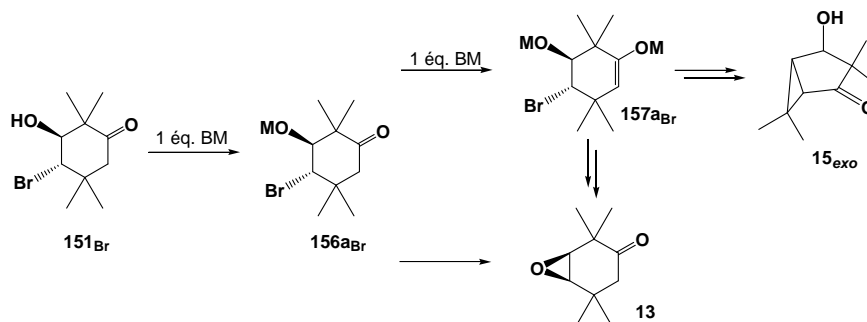


Schéma 86

Nous avons montré<sup>148</sup> que la bromohydrine **151<sub>Br</sub>** en présence d'un équivalent de LiTMP suivant un mode d'addition normal "N" (addition de la base à une solution de **151<sub>Br</sub>**) génère exclusivement l'époxyde **13** (Schéma 87 et tableau 17, entrées 1-2). L'utilisation de deux équivalents de LiTMP suivant un mode d'addition inverse "R" (addition d'une solution de **151<sub>Br</sub>** à la base) permet d'obtenir exclusivement le céto-alcool *exo* **15<sub>exo</sub>** avec un très bon rendement (Schéma 87 et tableau 17, entrées 4).

Dans les mêmes conditions, l'utilisation de LDA ou d'un excès de LiHMDS conduit à un mélange de dérivé cyclopropanique **15<sub>exo</sub>** et d'époxyde **13**, ce dernier est particulièrement important si la réaction est conduite avec du LiHMDS (Schéma 87,

tableau 17, entrées 7 et 9). Cependant en utilisant un large excès de LDA (3 équivalents au lieu du nombre stœchiométrique de 2 équivalents), nous formons exclusivement le céto-alcool *exo* **15<sub>exo</sub>** (tableau 17, entrée 8). Manifestement la force de la base joue un rôle important dans le succès de la réaction de C-alkylation.

La plus grande tendance qu'a le KHMDS à produire l'époxyde **13** (tableau 16, entrée 10) peut être expliquée par la plus grande ionisation de l'alcoolate potassique relatif à **156<sub>Br</sub>** qui augmente la vitesse de formation de l'époxyde **13** par rapport à la métallation conduisant à **15<sub>exo</sub>**.

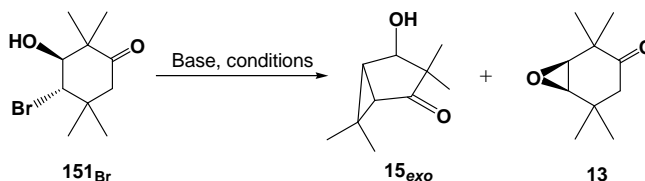


Schéma 87

Entrées	Base	Equiv.	N/R	T (°C)	t (h)	15 <sub>exo</sub> ratio	13 ratio	15 <sub>exo</sub> isol.	13 isol.
1	LiTMP	1	N	20	0.5	10	90	-	86
2	LiTMP	1	N	-25	1	17	83	-	83
3	LiTMP	2	N	-25	1	77	23	77	21
4	LiTMP	2	R	-25	1	100	00	83	-
5	LDA	1	N	20	0.5	04	96	-	92
6	LDA	2	N	20	0.5	13	87	-	83
7	LDA	2	R	-25	1	70	30	57	21
8	LDA	3	R	-25	1	100	00	80	-
9	LiHMDS	3	R	20	0.5	30	70	32	63
10	KHMDS	3	R	20	0.3	00	100	-	83

Tableau 27

#### 4.2.2.2. Au départ d'un mélange de 4-chloro-3-hydroxy- et de 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexanones

Nous avons aussi étudié la réactivité des chlorohydrines **151<sub>Cl</sub>** et **152<sub>Cl</sub>**, vis-à-vis du LiTMP. Cette réactivité est bien différente de celle des bromohydrines. Les résultats obtenus lorsque la réaction est conduite à -25°C pour une heure montre l'absence d'époxyde **13**, la récupération de la chlorohydrine **152<sub>Cl</sub>** et la transformation d'une partie de la chlorohydrine **151<sub>Cl</sub>** en dérivé bicyclique **15<sub>exo</sub>** (Schéma 88 et tableau 18, entrée 1).

La réaction de 2 équivalents de LiTMP sur le mélange augmente d'une manière substantielle le rendement en **15<sub>exo</sub>** et tandis que si le mélange de chlorohydrines est additionné au LiTMP (2 équivalents) le dérivé bicyclique **15<sub>exo</sub>** est isolé avec un excellent rendement à côté de la chlorohydrine **152<sub>Cl</sub>** qui est difficile de séparer du dérivé bicyclique **15<sub>exo</sub>** (Schéma 88 et tableau 18, entrée 3). Nous avons résolu ce problème en introduisant avant l'hydrolyse acide du *tertio*-butylate de potassium qui initie la cyclisation de **152<sub>Cl</sub>** en époxyde **13** (Schéma 88 et tableau 18, entrée 5).

Nous pouvons rationaliser ces résultats en imaginant que le LiTMP génère dès lors les alcoolates **156a<sub>Cl</sub>** et **156b<sub>Cl</sub>** mais que ceux-ci ne se cyclisent pas en époxyde **13**. Ces alcoolates sont susceptibles d'énoliser les cétones pour fournir **157a<sub>Cl</sub>** et **157b<sub>Cl</sub>**. L'énolate

$\gamma$ -chloré est plus réactif que la chlorohydrine et effectue la carbocyclisation engendrant finalement le dérivé bicyclique **15<sub>exo</sub>**. La formation de ce dérivé idéalement consomme deux équivalents de base.

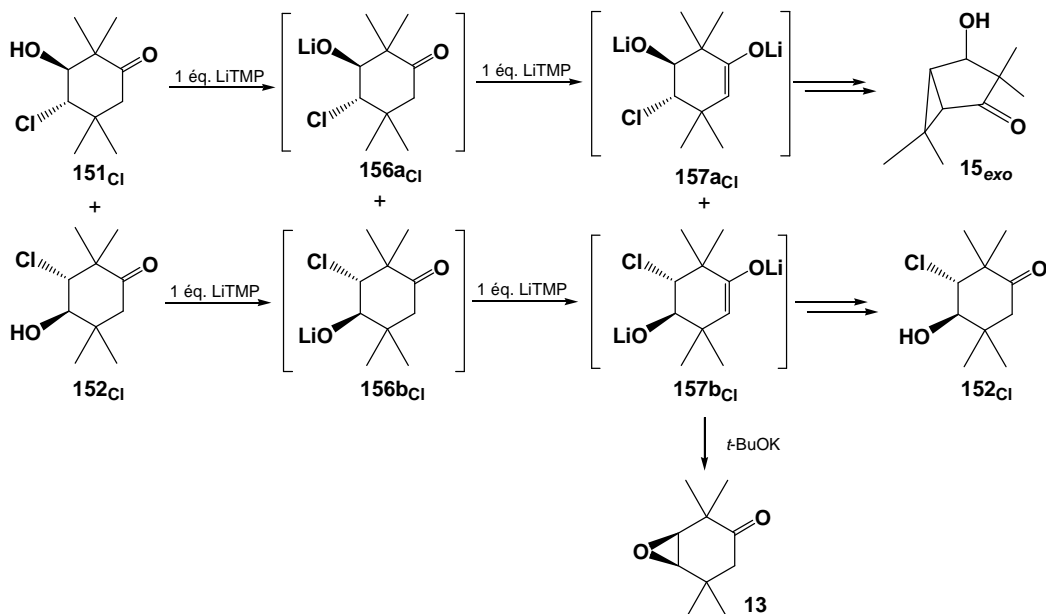


Schéma 88

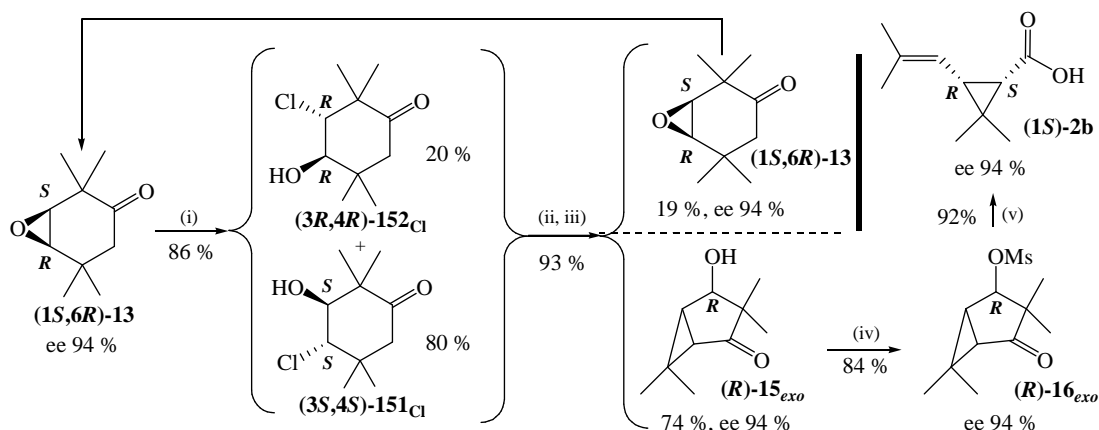
Entrées	Base	Equiv.	N/R	T (°C)	t (h)	<b>15<sub>exo</sub></b> ratio	<b>13</b> ratio	<b>151<sub>Cl</sub></b> ratio	<b>152<sub>Cl</sub></b> ratio	<b>15<sub>exo</sub></b> isol.
1	LiTMP	1	N	-25	1	21	0	58	21	20
2	LiTMP	1	N	20	0.5	67	8	8	16	66
3	LiTMP	2	R	-25	1	80	0	0	20	68*
4	LiTMP	2	R	-25	1.5	72	2	2	16	-
	<i>t</i> -BuOK	1	N	-25						
5	LDA	2	R	-25	1.5	80	20	0	0	74*
	<i>t</i> -BuOK	2	N	-25						

\* 20% de **152<sub>Cl</sub>** (entrée 3) et **13** (entrée 5) aussi isolés

Tableau 18

### 4.2.3. Synthèse asymétrique

Nous avons donc pu réaliser la même séquence de réaction au départ de l'époxyde optiquement actif (**1*S*,6*R***)-**13** (Schéma 89). Nous avons isolé, par chromatographie sur gel de silice, le céto-alcool *exo* optiquement actif (**R**)-**15<sub>exo</sub>** (74%, ee 94%) et l'époxyde (**1*S*,6*R***)-**13** (19%, ee 94%). La suite de transformations décrite au Schéma 52 appliquée dans ce cas permet d'isoler l'acide (1*S*)-*cis*-chrysanthémique (**1*S***)-**2b** (92%, ee 94%) et l'époxyde (**1*S*,6*R***)-**13**, identique au produit de départ et qui a été recyclé (Schéma 89).



(i) 5 éq.  $\text{BeCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$  (ii) (a) 2 éq. LiTMP (b) 2 éq.  $t\text{-BuOK}$  (iii) Séparation par chromatographie sur  $\text{SiO}_2$  (iv) 1.2 éq.  $\text{MsCl}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10^\circ\text{C}$ , 2 h (v) 7.6 éq.  $t\text{-BuOK}$ , 2.3 éq.  $\text{H}_2\text{O}$ , THF,  $20^\circ\text{C}$ , 1 h puis  $\text{H}_3\text{O}^+$

Schéma 89

### 4.3. Synthèse de l'acide (1*S*)-cis-chrysanthémique par ouverture régiosélective du (1*S*,3*S*,6*R*)-2,2,5,5-tétraméthyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol

#### 4.3.1. Stratégie

Une dernière approche a finalement été développée<sup>148</sup> impliquant la synthèse sélective de 4-halo-3-hydroxy-tétraméthyl-cyclohexanones **151<sub>x</sub>** possédant l'atome d'halogène en position adéquate pour générer exclusivement le dérivé bicyclique **15<sub>exo</sub>**. Pour ce faire, nous avons effectué la réaction d'ouverture de l'époxide au départ de **153'** tirant avantage de la présence du groupement hydroxyle pour contrôler la régiosélectivité de son ouverture. Cette approche implique non seulement que l'ouverture de l'époxide **153'** engendre exclusivement le composé **158<sub>x</sub>** possédant le groupement hydroxyle en position  $\gamma$  du précédent mais de plus que la réaction d'oxydation suivante ne touche pas la fonction alcool (3*S*) et se porte exclusivement sur la fonction alcool (1*S*) (Schéma 90).

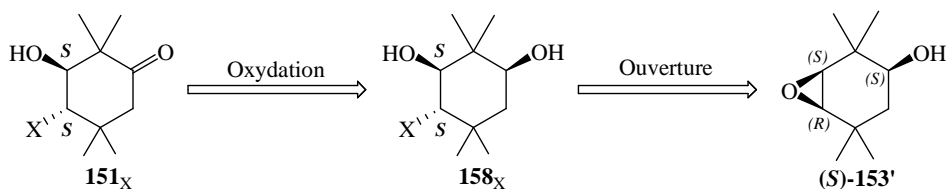


Schéma 90

#### 4.3.2. Ouverture régiosélective du 2,2,5,5-tétraméthyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol

L'ouverture régiosélective de l'époxo-alcool homoallylique **153'** a été tentée au moyen de nombreux réactifs dont le tétrabromure de titane (Schéma 91 et tableau 19, entrée 1) ou du couple de tétra-*iso*-propoxyde de titane et d'halogène (Schéma 91 et tableau 19, entrées 2-4) qui est décrit<sup>149</sup> pour permettre la synthèse régiosélective des  $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -halogéno-alcools au départ de  $\gamma$ - $\delta$ -époxo-alcools avec d'excellent rendements.



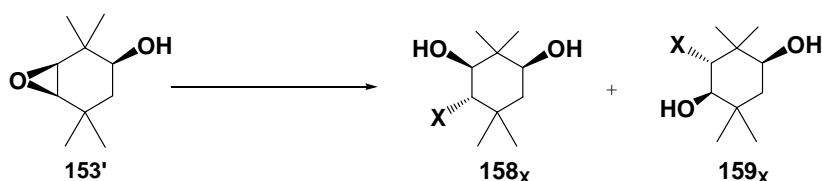


Schéma 91

Entrées	Réactif	Equiv.	T (°C)	t (h)	X	Rdt (%)	158 <sub>X</sub> /159 <sub>X</sub>	Ratio
1	TiBr <sub>4</sub>	0.5	20	72	Br	87	158 <sub>Br</sub> /159 <sub>Br</sub>	32/68
2	Ti(OiPr) <sub>4</sub> + Br <sub>2</sub>	1.1	0-20	5	Br	87	158 <sub>Br</sub> /159 <sub>Br</sub>	93/7
3	Ti(OiPr) <sub>4</sub> + I <sub>2</sub>	1.1	20	30	I	66	158 <sub>I</sub> /159 <sub>I</sub>	73/27
4	Ti(OiPr) <sub>4</sub> + Cl <sub>2</sub>	1.1	20	24	Cl	0	158 <sub>Cl</sub> /159 <sub>Cl</sub>	-

Tableau 39

Les résultats de nos travaux repris au tableau 19 montrent que le couple tétra-*iso*-propoxyde de titane et brome (produisant BrTi(OiPr)<sub>3</sub>) est, parmi les différents réactifs testés, celui qui fournit **158<sub>Br</sub>** avec un excellent rendement (87%) et avec un très bon régiocontrôle (**158<sub>Br</sub>/159<sub>Br</sub>**: 93/7, tableau 19, entrée 2).<sup>148</sup> La structure de **158<sub>Br</sub>** a été attribuée sans ambiguïté par analyse de diffraction de rayons-X. La réaction impliquant le couple Ti(OiPr)<sub>4</sub>/iode permet également une ouverture régiosélective de l'époxyde **153'** mais avec une sélectivité nettement moins bonne (tableau 19, entrée 3) alors que dans le cas de l'utilisation de chlore, il n'y a pas de réaction (tableau 19, entrée 4). Le tétrabromure de titane fournit lui un mélange de **158<sub>Br</sub>/159<sub>Br</sub>** avec un bon rendement mais une sélectivité moyenne en faveur de l'autre isomère (**159<sub>Br</sub>**, tableau 18, entrée 1). Il est également important de noter que **158<sub>Br</sub>** peut être aisément séparé de **159<sub>Br</sub>** par chromatographie sur gel de silice.<sup>148</sup>

La régiosélectivité observée lors de l'ouverture de l'époxy-alcool homoallylique **153'** au moyen de BrTi(OiPr)<sub>3</sub> (tableau 19, entrée 2) peut être rationalisée en utilisant la règle de Fürst-Plattner<sup>150,151</sup> d'une ouverture *trans*-diaxiale de l'époxyde dans la conformation **160<sub>B</sub>** permettant la chélation du titane IV aux atomes d'oxygène de la fonction hydroxyle et de l'époxyde (Schéma 92). La même règle<sup>150,151</sup> appliquée au cas du conformère non-chélaté **160<sub>A</sub>** plus stable permet de rationaliser la sélectivité inverse observée quand l'ouverture est effectuée au moyen de TiBr<sub>4</sub> (tableau 19, entrée 1).

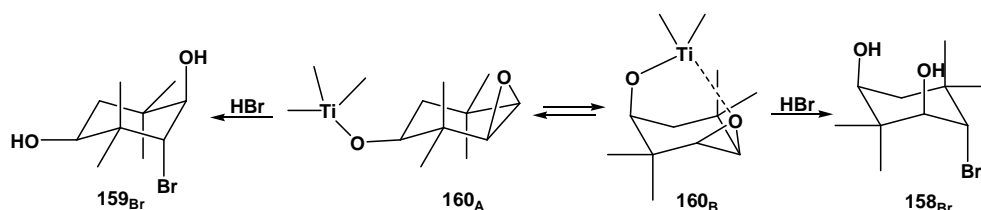


Schéma 92

#### 4.3.3. Oxydation régiosélective du 4-bromo-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexane-1,3-diol

L'oxydation sélective du diol 1,3 **158<sub>Br</sub>** en 3-hydroxy-cétone **151<sub>br</sub>** n'était pas évidente car les deux groupements hydroxyle sont équatoriaux et de plus il fallait éviter une oxydation compétitive du deuxième groupement hydroxyle qui conduirait à la dicétone

$\alpha$ -bromée **9** ainsi que la réaction de rétro-aldol potentielle sur **151<sub>Br</sub>** qui conduirait au polymère **112** (Schéma 34).

Les premiers résultats impliquant l'utilisation de chlorochromate de pyridinium (PCC)<sup>152</sup> se sont révélés décevants vu que le produit de départ **158<sub>Br</sub>** a été récupéré inchangé même après 3 jours à température ambiante (Schéma 93 et tableau 20, entrée 1). Le *tert*-butyle hydroperoxyde en présence de VO(acac)<sub>2</sub>, qui s'était révélé particulièrement efficace pour produire la 3,4-oxydo-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexanone **13** lors de l'époxydation de la 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohex-3-énol **131a** (Schéma 78 et tableau 15, entrée 4)<sup>126,143,153</sup> a engendré le composé **151<sub>Br</sub>** désiré avec un excellent régiocontrôle mais avec un rendement très modeste et un temps de réaction important (Schéma 93 et tableau 20, entrée 2).

Cependant, le réactif de Jones<sup>154</sup> a conduit à la formation exclusive de **151<sub>Br</sub>** avec un excellent rendement et une quantité minime de 4-bromo-2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexa-1,3-dione **9**, produit de l'oxydation de la fonction hydroxyle restante (Schéma 93 et tableau 20, entrée 3).<sup>148</sup> Cette réaction s'effectue comme une titration conduisant à un précipité de chrome III vert à la fin de la réaction. Elle a aussi été suivie par chromatographie en phase gazeuse. Cette technique nous a permis de plus de contrôler que l'oxydation de la deuxième fonction hydroxyle sur **151<sub>Br</sub>** n'intervient que lorsque la totalité du produit départ **158<sub>Br</sub>** a été oxydée.

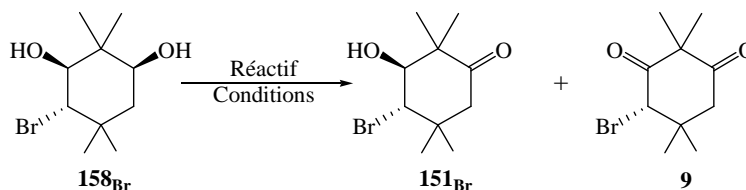


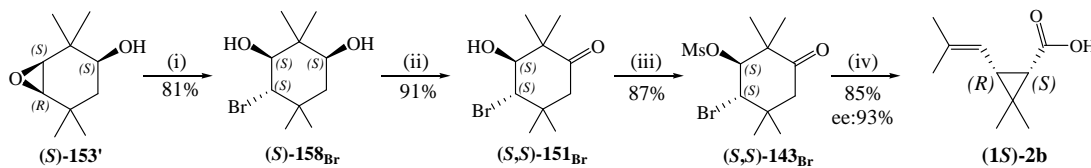
Schéma 93

Entrées	Réactif	Equiv.	Solvant	T (°C)	t (h)	Conv. (%)	Rdt (%)	<b>151<sub>Br</sub></b> / <b>9</b>
1	PCC	1.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	72	0	-	-
2	<i>t</i> -BuOOH/VO(acac) <sub>2</sub>	1.0/0.015	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80	84	20	19	100/0
3	H <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>	0.66	acétone	0	0.75	100	95	96/4

Tableau 20

#### 4.3.4. Synthèse de l'acide (1*S*)-*cis*-chrysanthémique

Nous avons tiré parti de cette série de réactions pour transformer selon le protocole déjà décrit (Schéma 72) le composé bicyclique (*S*)-**153'** en acide (1*S*)-*cis*-chrysanthémique (**15**)-**2b**, précurseur de la *S*-bio-alléthrine **1e** après épimérisation,<sup>14-16,147</sup> avec un excellent rendement et un excellent excès énantiomérique (Schéma 94).<sup>148</sup>



(i) 1.1 éq. Ti(O<sup>*i*</sup>Prop)<sub>4</sub>, 1.1 éq. Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 5 h (ii) 0.66 éq. H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>, acétone, 0 °C, 0.75 h (iii) 1.5 éq. MsCl, 2 éq. Et<sub>3</sub>N, 0.1 éq. DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 16 h (iv) 7.6 éq. *t*-BuOK, 2.3 éq. H<sub>2</sub>O, DMSO, 20 °C, 0.4 h puis H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

Schéma 94

---

## 5. Réaction tandem de cyclisation-fragmentation

---

### 5.1. Introduction

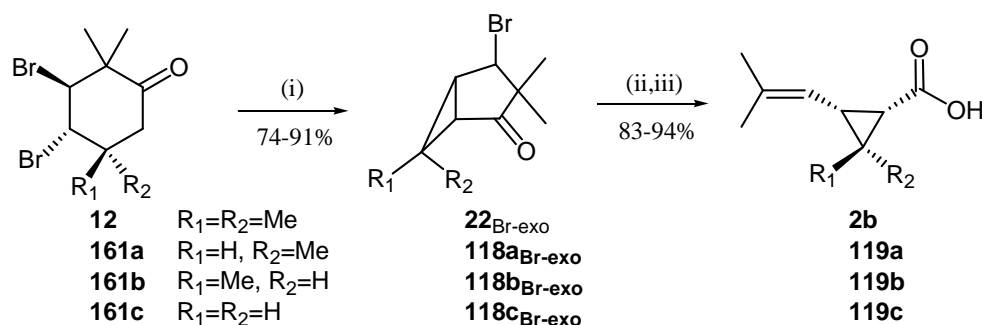
Nous avons montré au cours de ce travail que l'utilisation du réactif de Gassman<sup>84-86,89</sup> pour la fragmentation de type Grob de dérivés bicycliques<sup>25</sup> s'était révélée bien supérieure aux conditions originales décrites par notre laboratoire (KOH, DMSO-H<sub>2</sub>O).<sup>22,40</sup> Particulièrement dans le cas des sulfonates<sup>25</sup> mais également dans celui des dérivés halogénés<sup>97</sup> (chapitre 2). Nous avons donc par la suite constamment utilisé le réactif de Gassman pour effectuer les réactions de fragmentation.

Nous avons aussi effectué des réactions "one-pot" de cyclisation-fragmentation sur différents composés et ce réactif s'est à nouveau révélé bien supérieur aux conditions originales. Une comparaison systématique des deux procédures dans ce type de réaction a été effectuée dont les résultats sont décrits dans ce chapitre.

### 5.2. Utilisation d'hydroxyde humide

#### 5.2.1. Présentation des faits expérimentaux

Les composés **12** et **161a-c** possédant un squelette 2,2-diméthyl cyclohexanone et deux groupes partants en position 3 et 4 sont des précurseurs de choix pour la synthèse des acides carboxyliques vinyl-cyclopropaniques **2b** et **119a-c** et plus particulièrement de l'acide *cis*-chrysanthémique **2b** (Schéma 95).<sup>40,97</sup>



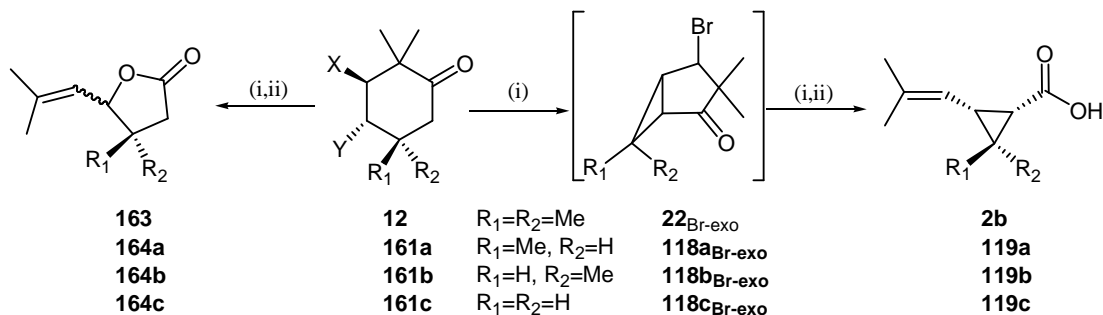
(i) 1.2 éq. LDA, THF, -78°C, 1h (ii) 6éq. KOH, DMSO-H<sub>2</sub>O (4-1), 70°C, 2h (iii) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

### Schéma 95

Cette transformation implique comme étape clé (i) la cyclisation *trans*-annulaire des composés **12** et **161a-c** au moyen d'une base des énoles portant en  $\gamma$  un bon groupe partant conduisant aux cétones bicycliques [3.1.0] **22<sub>Br-exo</sub>** et **118a-c<sub>Br-exo</sub>** et (ii) la réaction tandem de scission de Haller-Bauer et de fragmentation de Grob qui a lieu sur la partie cétone  $\alpha$ - $\alpha$ -diméthyl- $\beta$ -bromée présente sur **22<sub>Br-exo</sub>** et **118a-c<sub>Br-exo</sub>**.

La réaction a été effectuée avec succès en deux étapes séquentielles au moyen de diisopropylamidure de lithium (LDA) et d'hydroxyde de potassium (KOH) dans lesquelles le diisopropylamidure et l'hydroxyde joue le rôle respectivement de base et de nucléophile pour produire l'acide *cis*-chrysanthémique **2b** et ses analogues desméthylé **119b** et didesméthylé **119c** avec de bons rendements (Schéma 95).<sup>40</sup>

Réaliser les deux étapes avec la quantité suffisante d'hydroxyde de potassium jouant séquentiellement le rôle de base et de nucléophile offre l'avantage non seulement d'utiliser un réactif meilleur marché mais également de permettre une réaction "one-pot". Il avait été décrit<sup>40</sup> par S. Jeanmart et G. Loverlec dans notre laboratoire que le dérivé dibromé **12** dont les carbones 2 et 5 sont substitués par des groupements méthyle engendre l'acide *cis*-chrysanthémique **2b** tandis que les composés desméthylé **161b** ou didesméthylé **161c** en position 5 engendrent les lactones insaturées **164b** et **164c**. Nous avons donc dès lors conduit la réaction au moyen d'hydroxyde de potassium dans le diméthyle sulfoxyde aqueux à 70°C sur (i) les 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexanones portant en position 3 et 4 (a) deux atomes de brome **12**<sup>40</sup> ou de chlore **162**, (b) un atome d'halogène (Cl, Br, I) et un mésylate respectivement **142<sub>x</sub>** ainsi que sur (ii) les dibromés équivalents ou un (**161a** et **161b**) ou les deux groupements méthyle (**161c**) étaient manquant sur le carbone-5 (Schéma 96, table 21).



(i) 6 éq. KOH, DMSO-H<sub>2</sub>O (4-1) (ii) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

### Schéma 96

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	X	Substrat	°C, h	Acide+lactone (%)	Acide (%)	Lactone (%)
1	Me	Me	Br	Br	<b>12</b>	70, 2	88	<b>2b</b> (100)	<b>163</b> (0)
2	Me	Me	Cl	Cl	<b>162</b>	70, 4	64	<b>2b</b> (100)	<b>163</b> (0)

3	Me	Me	OMs	Cl	<b>142<sub>Cl</sub></b>	70, 6	63	<b>2b</b> (100)	<b>163</b> (0)
4	Me	Me	OMs	Br	<b>142<sub>Br</sub></b>	70, 1	79	<b>2b</b> (33)	<b>163</b> (67)
5	Me	Me	OMs	I	<b>142<sub>I</sub></b>	70, 1	71	<b>2b</b> (10)	<b>163</b> (90)
6	H	Me	Br	Br	<b>161a</b>	70, 1	81	<b>119a</b> (76)	<b>164a</b> (24)
7	Me	H	Br	Br	<b>161b</b>	70, 2	86	<b>119b</b> (35)	<b>164b</b> (65)
8	H	H	Br	Br	<b>161c</b>	70, 2	81	<b>119c</b> (29)	<b>164c</b> (71)
9	Me	Me	OMs	Br	<b>142<sub>Br</sub></b>	20, 3	~*	<b>2b</b> (10)	<b>163</b> (90)
10	Me	Me	OMs	I	<b>142<sub>I</sub></b>	20, 2	~*	<b>2b</b> (5)	<b>163</b> (95)

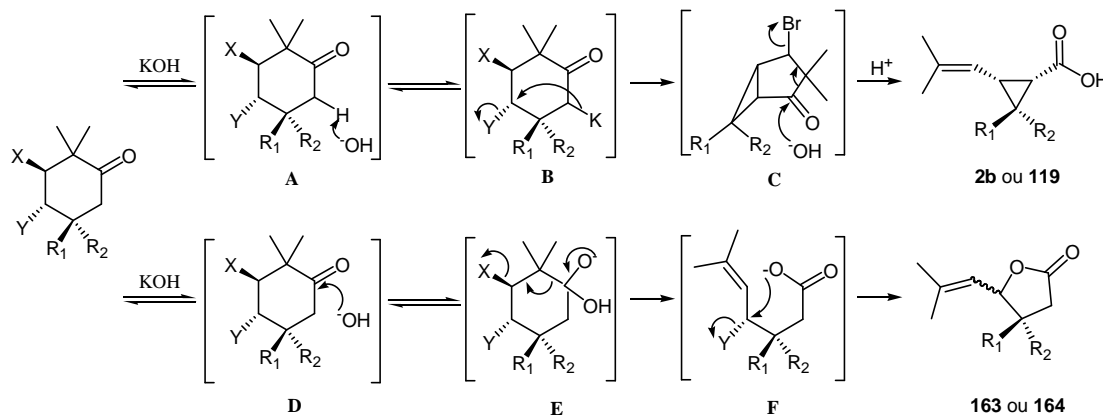
\* Pourcentage RMN <sup>1</sup>H du brut**Tableau 21**

Les acides carboxyliques 2-*cis*-vinyl cyclopropaniques **2b** et **119a-c** ont été produits sélectivement au départ des 2,2,5,5-tétraméthyl-cyclohexanones portant en position 3 et 4 deux atomes de brome (**12**), deux atomes de chlore (**162**) ou un atome de chlore et un mésylate (**142<sub>Cl</sub>**) (tableau 21, entrée 1-3) alors qu'ils ont été produits en mélange avec les butyrolactones vinyliques **163** et **164a-c** au départ des bromo- et iodo-mésylates **142<sub>Br</sub>** et **142<sub>I</sub>** et des 3,4-dibromo-cyclohexanones dont un ou les deux groupements méthyle sont manquant sur le carbone-5 (**118a-c**) (tableau 21, entrées 4-8).

Nous avons également observé que dans le cas des bromo- et iodo-mésylates **142<sub>Br</sub>** et **142<sub>I</sub>**, le fait de conduire la réaction à 20°C au lieu de 70°C augmentait de manière significative le pourcentage de lactone **163** produite (tableau 21, entrées 9-10 comparées aux entrées 4-5).

## 5.2.2. Rationalisation

Ces résultats peuvent être rationalisés en supposant que les deux processus concurrents décrit au Schéma 97 peuvent avoir lieu sous contrôle cinétique ou thermodynamique dans lesquels l'ion hydroxyde joue le rôle d' (a) une base arrachant un des deux hydrogènes en C-6 ou (b) un nucléophile s'additionnant sur le carbonyle en C-1 par l'une des deux faces. L'anion en résultant expulse le groupe partant pour produire le cyclopropane par substitution nucléophile (**B** → **C**, Schéma 97, entrée a) ou fragmente pour produire le carboxylate intermédiaire (**E** → **F**, Schéma 97, entrée b).



Apparemment, dans la plupart des cas comme décrit dans le Schéma 97 et tableau 21, l'ion hydroxyde s'additionne en premier lieu sur le groupement carbonyle de la cétone présent sur **12**, **162**, **142** et **161** plutôt que de l'énoliser.

Il apparaît donc clair au vu des résultats présentés dans les schémas 96 et 97 que le succès de la synthèse d'acides carboxyliques vinyl-cyclopropaniques nécessite un réactif

ou un mélange de réactifs à même de réagir comme une base plus forte que l'hydroxyde de potassium pour permettre la formation du cyclopropane. Ce réactif devrait aussi se comporter comme un ion hydroxyde pour permettre la fragmentation de l'intermédiaire bicyclique C.

## 5.3. Utilisation d'hydroxyde de potassium anhydre

### 5.3.1. Présentation des résultats

Nous avons montré au cours de ce travail que l'"hydroxyde de potassium anhydre" était capable de générer, après acidification, quasi exclusivement les acides carboxyliques vinyl-cyclopropaniques à partir de **TOUTES** les cyclohexanones décrites dans le tableau 21 et cela à température ambiante aussi bien dans le DMSO que dans le THF.

La réaction menée dans le THF est très rapide et fournit dans tous les cas le stéréoisomère possédant une stéréochimie *cis* entre les groupements carboxylique et vinylique. Pour cette raison, l'excès de base utilisé n'épimérise pas le carboxylate du cyclopropane en position  $\alpha$ . La réaction a prouvé également être hautement stéréospécifique vu qu'elle produit un stéréoisomère différent de l'acide desméthyle *cis*-chrysanthémique **119a** et **119b** au départ de chacun des stéréoisomères de 3,4-dibromo-2,2,5-triméthyl-cyclohexanones **161a** et **161b** respectivement (Schéma 98 et tableau 22).

Par contre, la réaction menée dans le DMSO, n'offre pas d'avantages. La réaction est plus lente avec les 3-bromo- **142<sub>Br</sub>** et 3-iodo **142<sub>I</sub>** -4-mésyloxy-2,2,5,5-cyclohexanones et produit un mélange diastéréoisomérique d'acides *cis*- **2b** et *trans*- **2a** chrysanthémiques (tableau 22, entrées 3 et 4, DMSO).

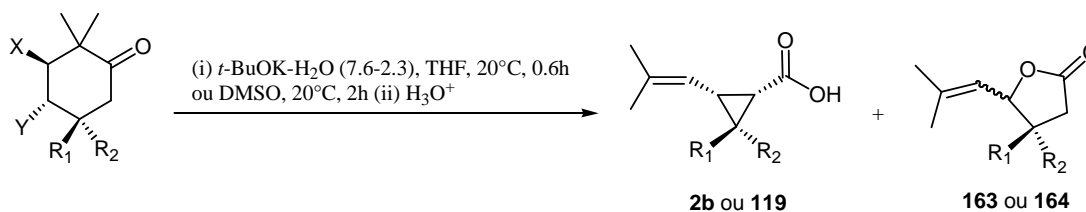


Schéma 98

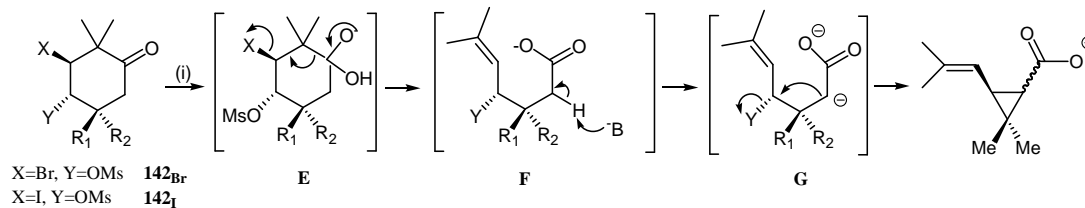
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	X	Substrat	h	Acide/lactone (%) THF	h	Acide/lactone (%) DMSO
1	Me	Me	Br	Br	<b>12</b>	0.4	<b>2b</b> (94)	0.5	<b>2b</b> (67)
2	Me	Me	OMs	Cl	<b>142<sub>Cl</sub></b>	1.5	<b>2b</b> (83)	0.5	<b>2b</b> (75)
3	Me	Me	OMs	Br	<b>142<sub>Br</sub></b>	0.6	<b>2b/163</b> (89/1)	2	<b>2b/163</b> (76 <sup>a</sup> /5)
4	Me	Me	OMs	I	<b>142<sub>I</sub></b>	1	<b>2b/163</b> (89/4)	1.5	<b>2b/163</b> (36 <sup>b</sup> /5)
5	H	Me	Br	Br	<b>161a</b>	0.4	<b>119a/164a</b> (92/0)	-	-
6	Me	H	Br	Br	<b>161b</b>	0.4	<b>119b/164b</b> (86/0)	-	-
7	H	H	Br	Br	<b>161c</b>	0.4	<b>119c/164c</b> (94/0)	-	-

<sup>a</sup> *cis/trans* 83/17 ; <sup>b</sup> *cis/trans* 30/70

Tableau 22

Nous n'avons pas été jusqu'à présent à même de déterminer l'origine de l'acide *trans*-chrysanthémique **2a**. Nous avons cependant pu, par des réactions indépendantes, écarter

l'hypothèse que l'"hydroxyde de potassium anhydre" (i) épimérisait le *cis*-chrysanthémate de potassium en *trans*-chrysanthémate ou (ii) transformait la lactone **163** en acide *trans*-chrysanthémique **2a**. Une autre hypothèse que nous n'avons pas eu malheureusement le temps d'investiguer pourrait impliquer la métallation de l'intermédiaire **F** par le milieu fortement basique produisant le dianion **G** qui ensuite, par C-alkylation, produirait un mélange de *cis*- et *trans*-chrysanthémate (Schéma 99).



(i) 5.3 éq. *t*-BuOK, 2.3 éq. H<sub>2</sub>O, 2.3 éq. *t*-BuOH, DMSO, 20°C

**Schéma 99**

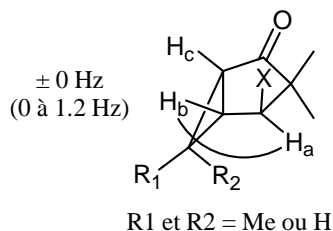
## 6. Spectroscopie

Au cours de ce travail, de nombreux composés de type 4-hydroxy-, 4-mésyloxy- et 4-halogéno-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones ainsi que de type cyclohexanones 3,4-disubstituées ont été synthétisés. Nous avons donc décidé de reprendre les principales caractéristiques spectrales en RMN du proton et en spectroscopie infra-rouge (liaison C=O) de ces derniers dans ce chapitre.

### 6.1. Bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones

Nous avons pu habituellement distinguer les dérivés bicyclo[3.1.0] de la série *exo*-4 et de la série *endo*-4 grâce à leurs spectres RMN  $^1\text{H}$  respectifs. En effet, la constante de couplage vicinale entre le proton de la tête de pont du bicycle (position 5) et le proton en 4 est sensiblement différente en série *exo* et *endo*.

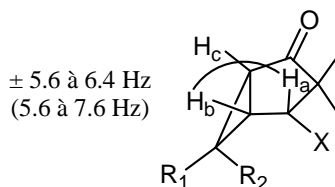
Nos observations sont réalisées sur l'ensemble des dérivés bicycliques que nous décrivons. En série *exo*, cette constante de couplage est généralement nulle excepté dans le cas du bromé *exo* **22<sub>Br-exo</sub>** où elle est de 1.2 Hz (Schéma 100 et tableau 23).



**Schéma 100**

En série *endo*, par contre, cette même constante de couplage est généralement comprise entre 5.6 et 6.4 Hz et peut exceptionnellement atteindre la valeur de 7.6 Hz dans le cas du chloré *endo* **22<sub>Cl-endo</sub>** (Schéma 101 et tableau 23).





R1 et R2 = Me ou H

### Schéma 101

Les données de RMN  $^1\text{H}$  concernant le proton  $\text{H}_a$  ainsi que l'absorption en infra-rouge de la liaison  $\text{C}=\text{O}$  sont reprises dans le tableau 23.

Composé	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	RMN $^1\text{H}$	I.R.
				$\delta$ (ppm) $\text{H}_a$ (m, J Hz)	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) C=O
<b>15<sub>exo</sub></b>	OH ( <i>exo</i> )	Me	Me	3.91 (s)	1711
<b>16<sub>exo</sub></b>	OMs ( <i>exo</i> )	Me	Me	4.72 (s)	1720
<b>110<sub>exo</sub></b>	OTs ( <i>exo</i> )	Me	Me	4.50 (s)	1735
<b>113a</b>	OSO <sub>2</sub> PhMe <sub>3</sub> ( <i>exo</i> )	Me	Me	4.40 (s)	1735
<b>113b</b>	OSO <sub>2</sub> Ph( <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> ( <i>exo</i> )	Me	Me	4.64 (s)	1732
<b>22<sub>Br-exo</sub></b>	Br ( <i>exo</i> )	Me	Me	4.01 (d, 1.2)	1731
<b>22<sub>Cl-exo</sub></b>	Cl ( <i>exo</i> )	Me	Me	3.98 (s)	1732
<b>22<sub>Cl-endo</sub></b>	Cl ( <i>endo</i> )	Me	Me	4.62 (d, 7.6)	-

<b>15a<sub>exo</sub></b>	OH ( <i>exo</i> )	H	Me	3.90 (s)	1706
<b>118a</b>	OMs ( <i>exo</i> )	H	Me	4.71 (s)	1727
<b>118a<sub>Br-exo</sub></b>	Br ( <i>exo</i> )	H	Me	4.00 (s)	-

<b>15b<sub>endo</sub></b>	OH ( <i>endo</i> )	Me	H	4.29 (d, 5.6)	1707
<b>118b<sub>Ms-endo</sub></b>	OMs ( <i>endo</i> )	Me	H	5.11 (d, 6.4)	1727
<b>15b<sub>exo</sub></b>	OH ( <i>exo</i> )	Me	H	4.06 (s)	1701
<b>118b<sub>Ms-exo</sub></b>	OMs ( <i>exo</i> )	Me	H	4.93 (s)	1727
<b>118b<sub>Br-exo</sub></b>	Br ( <i>exo</i> )	Me	H	4.34 (s)	1731

<b>15c<sub>endo</sub></b>	OH ( <i>endo</i> )	H	H	4.35 (dd, 6.0/0.8)	1703
<b>118c<sub>Ms-endo</sub></b>	OMs ( <i>endo</i> )	H	H	5.17 (dd, 6.0/1.2)	1742
<b>15c<sub>exo</sub></b>	OH ( <i>exo</i> )	H	H	4.10 (s)	1706
<b>118c<sub>Ms-exo</sub></b>	OMs ( <i>exo</i> )	H	H	4.96 (s)	1726
<b>118c<sub>Br-exo</sub></b>	Br ( <i>exo</i> )	H	H	4.36 (s)	1730

**Tableau 23**

En série *exo*, pour les dérivés substitués au niveau du cyclopropane, la constante de couplage est toujours nulle (Schéma 102 et tableau 24).

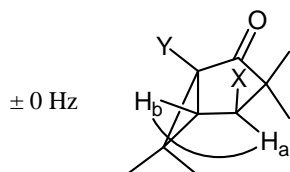
Y = SiMe<sub>3</sub> ou Br

Schéma 102

Composé	Y	X	RMN <sup>1</sup> H		I.R. ν (cm <sup>-1</sup> ) C=O
			δ (ppm) H <sub>a</sub> (m, J Hz)	δ (ppm) H <sub>b</sub> (m, J Hz)	
<b>108</b>	SiMe <sub>3</sub>	OH ( <i>exo</i> )	3.91 (s)	1.59 (s)	1694
<b>120</b>	SiMe <sub>3</sub>	OMs ( <i>exo</i> )	4.73 (s)	1.81 (s)	1719
<b>109</b>	SiMe <sub>3</sub>	OC(O)PhNO <sub>2</sub> ( <i>exo</i> )	5.18 (s)	1.78 (s)	1733 et 1710
<b>122</b>	Br	OH ( <i>exo</i> )	3.89 (s)	1.82 (s)	1739
<b>123</b>	Br	OC(O)PhNO <sub>2</sub> ( <i>exo</i> )	5.14 (s)	2.03 (s)	1739 et 1723

Tableau 24

## 6.2. Cyclohexanones 3,4-disubstituées

De nombreux dérivés de types cyclohexanones 3,4-disubstituées ont également été synthétisés au cours de ce travail. De nouveau, les données de RMN <sup>1</sup>H concernant les protons en position 3 et 4 ainsi que l'absorption en infra-rouge de la liaison C=O ont été collectées sous forme de tableau (Schéma 103 et tableau 25).

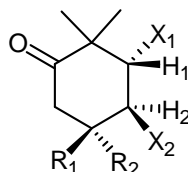
R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> = Me ou H

Schéma 103

Composé	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	RMN <sup>1</sup> H		I.R. ν (cm <sup>-1</sup> ) C=O
					δ (ppm) H <sub>1</sub> (m, J Hz)	δ (ppm) H <sub>2</sub> (m, J Hz)	
<b>12</b>	Br	Br	Me	Me	4.27 (d, 11.6)	4.46 (d, 11.6)	1712
<b>162</b>	Cl	Cl	Me	Me	4.01 (d, 11.2)	4.22 (d, 11.2)	1708
<b>151<sub>Cl</sub></b>	OH	Cl	Me	Me	3.59 (d, 10.3)	4.16 (d, 10.6)	1699
<b>151<sub>Br</sub></b>	OH	Br	Me	Me	3.68 (d, 10.5)	4.37 (d, 10.6)	1700
<b>151<sub>I</sub></b>	OH	I	Me	Me	3.75 (d, 10.8)	4.62 (d, 11.0)	1690
<b>152<sub>Cl</sub></b>	Cl	OH	Me	Me	3.91 (d, 10.3)	3.81 (d, 10.3)	1699
<b>152<sub>Br</sub></b>	Br	OH	Me	Me	4.12 (d, 10.5)	3.89 (d, 10.5)	1693
<b>152<sub>I</sub></b>	I	OH	Me	Me	4.37 (d, 11.0)	3.93 (d, 11.0)	1690
<b>142<sub>Cl</sub></b>	Cl	OMs	Me	Me	4.07 (d, 10.8)	4.96 (d, 10.8)	1711
<b>142<sub>Br</sub></b>	Br	OMs	Me	Me	4.20 (d, 11.0)	5.06 (d, 11.0)	1717
<b>142<sub>I</sub></b>	I	OMs	Me	Me	4.39 (d, 11.2)	5.12 (d, 11.2)	1715
<b>143<sub>Cl</sub></b>	OMs	Cl	Me	Me	4.71 (d, 10.8)	4.26 (d, 10.8)	1711
<b>143<sub>Br</sub></b>	OMs	Br	Me	Me	4.83 (d, 10.8)	4.40 (d, 10.8)	1710

<b>143<sub>I</sub></b>	OMs	I	Me	Me	4.91 (d, 11.2)	4.56 (d, 11.2)	1711
<b>161a</b>	Br	Br	Me	H	4.43 (d, 8.5)	4.70 (dd, 8.7/4.1)	1714
<b>161b</b>	Br	Br	H	Me	4.16 (m)		1715
<b>161a</b>	Br	Br	H	H	4.13 (d, 10.5)	4.51 (dt, 11.1/4.2)	1719

Tableau 25

### 6.3. Cyclohexanols 3,4-disubstitués

De manière similaire, les données de RMN  $^1\text{H}$  concernant les protons en position 1, 3 et 4 des dérivés de cyclohexanols 3,4-disubstitués synthétisées au cours de ce travail ont été collectées sous forme de tableau (Schéma 104 et tableau 26).

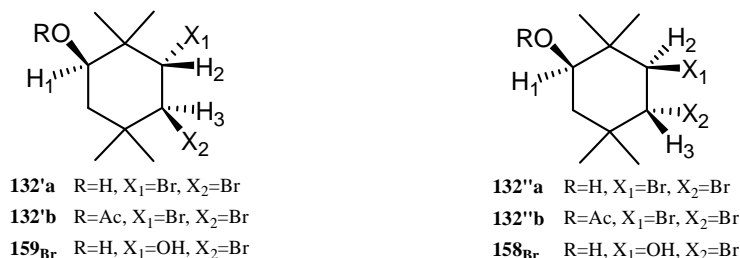


Schéma 104

Composé	R	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	RMN $^1\text{H}$		
				$\delta$ (ppm) H <sub>1</sub> (m, J Hz)	$\delta$ (ppm) H <sub>2</sub> (m, J Hz)	$\delta$ (ppm) H <sub>3</sub> (m, J Hz)
<b>132'a</b>	H	Br	Br	3.78 (dd, 3.0/2.8)	4.30 (d, 11.6)	4.61 (d, 11.6)
<b>132'b</b>	Ac	Br	Br	5.04 (t, 3.0)	4.27 (d, 11.7)	4.51 (d, 11.7)
<b>159<sub>Br</sub></b>	H	Br	OH	3.73 (t, 3.0)	4.49 (d, 10.8)	3.58 (d, 10.8)
<b>132''a</b>	H	Br	Br	3.62 (dd, 12.4/4.0)	4.14 (s)	
<b>132''b</b>	Ac	Br	Br	4.84 (dd, 12.4/4.8)	4.13 (d, 11.7)	4.17 (d, 11.7)
<b>158<sub>Br</sub></b>	H	OH	Br	3.58 (dd, 12.2/4.4)	3.46 (d, 10.8)	4.04 (d, 10.8)

Tableau 26

---

## 7. Conclusion

---

A la fin de ce travail, nous pouvons dire que les objectifs initialement fixés ont été atteints. Nous avons en effet montré que la diméthyle dimédone **8** était un substrat de départ adéquat pour la synthèse diastéreo- et énantiosélective des acides (1*R*)- et (1*S*)- *cis*-chrysanthémiques (**1R**)-**2b** et (**1S**)-**2b**.

Par des modifications adéquates des groupements fonctionnels nous avons en effet pu isomériser la diméthyle dimédone **8** en acide *cis*-chrysanthémique **2b**, transformation nécessitant notamment la carbocyclisation permettant de former le motif cyclopropanique fixant la stéréochimie *cis* ainsi que la réaction tandem de fission d'Haller-Bauer et de fragmentation de Grob permettant de former conjointement les entités carboxylate et vinylique sur le cyclopropane.

Nous avons de plus pu proposer différentes versions asymétriques qui nous ont permis de synthétiser spécifiquement aussi bien l'énantiomère 1*R* précurseur de la deltaméthrine **1c** que le 1*S* précurseur de la S- **1e**. Nous avons aussi mis au point des méthodes qui permettent de séparer aisément à une étape avancée les précurseurs d'acide (1*R*)- et (1*S*)-*cis*-chrysanthémique (chapitre 4.1).

Nous avons observé que le KOH aqueux dans le diméthyle sulfoxyde ne permettait pas de générer l'acide *cis*-chrysanthémique à partir des mésylate **16<sub>exo</sub>** et tosylate **110<sub>exo</sub>** comme cela avait été décrit par Dominique Surleraux au laboratoire et avons proposé des solutions originales pour résoudre ce problème. Le réactif de Gassman (KOH anhydre) a été utilisé avec succès à ces fins. Nous l'avons utilisé en routine pour d'autres applications et avons montré qu'il pouvait jouer le rôle de nucléophile ou de base en fonction du contexte. Ce type de comportement, malgré le grand nombre de publications où apparaît ce réactif (> 350), n'avait été jusqu'alors que très peu décrit. Nous avons montré qu'il est même possible de lui faire jouer ces deux rôles séquentiellement. Il serait donc intéressant d'étudier le sujet et de mieux comprendre les facteurs et conditions requises pour que ce réactif se comporte dans certains cas comme un très bon nucléophile mais que dans d'autres il n'agit exclusivement que comme base. Nous avons enfin montré que le KOH anhydre a une réactivité différente de celle du KOH aqueux.

Une étude systématique aussi bien dans les conditions originales qu'au moyen du réactif de Gassman de la réaction de fragmentation des dérivés de type bicyclo[3.1.0]hexanone portant en β un bon groupe partant nous a permis de mieux comprendre l'influence d'un certains nombres de paramètres pouvant influencer le cours de la réaction. Il en ressort qu'en plus des conditions opératoires et notamment la provenance de l'ion hydroxyde, la nature du groupe partant ainsi que sa stéréochimie devaient être particulièrement bien choisis afin de réaliser avec succès cette réaction de fragmentation mais qu'il était également important de tenir compte de la substitution au niveau du cyclopropane. Le même type d'observations a été également fait lors de la réaction "one-pot" de cyclisation fragmentation.

Dans ce cadre, il serait opportun d'envisager une étude plus approfondie de la conformation spatiale des substrats de départ mais également des intermédiaires postulés impliqués dans ces deux processus afin d'étayer les faits expérimentaux et de confirmer les hypothèses émises à ce sujet. Une étude notamment par diffraction de rayon X de certains de ces dérivés mais également d'analogues judicieusement choisis pourrait permettre, en

parallèle avec une étude impliquant la modélisation moléculaire et/ou des calculs théoriques, de comprendre de manière quasi certaine ces processus.

---

## 8. Experimental part

---

### 8.1. General experimental techniques

#### 8.1.1. Description of analytical techniques

##### 8.1.1.1. NMR spectroscopy

The NMR analyses have been performed on a 400 MHz Jeol Spectrometer (Jeol JNM EX-400).  $^1\text{H}$  spectrum has been recorded at 400.0 MHz and  $^{13}\text{C}$  and 100.4 MHz (with complete proton decoupling) at 20 °C. All the samples were prepared in a standard 5 mm quartz tube at room temperature (between 18 and 22 °C) and without preliminary degassing, diluting the product in chloroform-d (unless otherwise stated) using tetramethylsilane ( $^1\text{H}$ , TMS, singlet,  $\delta$ : 0.0 ppm) and chloroform-d ( $^{13}\text{C}$ , triplet,  $\delta$ : 77.0 ppm) as references.

Spectra were resolved with the NutsPro or Delta program and data were collected as following: chemical shifts were transcribed in ppm on the  $\delta$  scale; Multiplicity was shortened as mult. for multiplet; m for massif; s for singlet; d for doublet; t for triplet and so on. Coupling constants were expressed in Hertz (Hz).

##### 8.1.1.2. Infrared spectroscopy

Infrared spectra (IR) have been collected on a BIO-RAD FTS-165 apparatus between 4000 and 600  $\text{cm}^{-1}$ . Liquid samples have been prepared as film between two sodium chloride cells (NaCl) and solid samples were spread out in potassium bromide (KBr) before being pressed as a transparency 0.2 mm tablet.

##### 8.1.1.3. Mass spectroscopy

Mass spectra have been recorded with the aid of a HEWLETT-PACKARD 5890 series II gas chromatograph coupled to a HEWLETT-PACKARD 5989B mass spectrometer (GC-MS) with a 70 eV electronic impact. For the collect of spectral data, we will use the symbol  $[\text{M}^+]$  representing the molecular ion  $[\text{M}^+]$ .

##### 8.1.1.4. Elemental analysis

Elementary Carbon, Hydrogen and Sulfur analysis have been achieved by the "Centre Régional de Microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie", Paris VI or by the CMD or at the pharmacy department of the Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix.

#### 8.1.1.5. X-ray diffraction

X-ray analysis have been carried out by the "Laboratoire de Chimie Moléculaire Structurale", FUNDP, Namur using a NOMIUS CAD-4 diffractometer and the  $K_{\alpha}$  ray of copper ( $\lambda$ : 1.54178 nm). Product's structures have been resolved with the program SIR92 and refined with the program SHELXL97.

#### 8.1.1.6. Gas chromatography

Gas chromatography (G.C.) analysis was performed on a HEWLETT-PACKARD 5890A equipped with a capillary column coated with RSL-150 silicon (25 m x 0.2 mm x 0.33  $\mu$ m thick) or with SE-30 silicon (HP-1; 30 m x 0.2 mm x 0.33  $\mu$ m thick). The carrying gas was helium at a flow rate of 1 ml/min. The sample was diluted in solvent (usually ether or  $\text{CDCl}_3$ ) before being injected through a splitter (rate: 1/40) at 250 °C and the detection was provided by a Flam Ionisation Detector (FID) heated at 250 °C ( $\text{H}_2$ /air). Analyses were performed with the RSL-150 with a thermal gradient of 10 °C/min. (between 60 °C and 220 °C: program A or between 100 °C and 220 °C: program B) or with the SE-30 with a thermal gradient of 10 °C/min. (between 60 °C and 220 °C: program C or between 100 °C and 220 °C: program D) unless otherwise stated. Chromatograms were recorded on a HEWLETT-PACKARD 3393A integrator.

#### 8.1.1.7. Further Analysis

Melting points were collected on a TOTTOLI-BUCHI apparatus and are uncorrected.

Specific rotations  $[\alpha_D]$  were measured on a PERKIN-ELMER 241 polarimeter at 20 °C with a sodium lamp (589 nm) and a sample tube of 10 cm long.

Analytical Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on commercial silica plates (aluminium plated coated with a 0.25 mm thick Merk 5719 silica gel, 250 mesh with fluorescent indicator 60 PF<sub>254</sub>). The detection of the sample was always carried out with UV irradiation at 254 nm and then by sprinkling a phosphomolybdic acid solution in ethanol (10 %) before heating at 150 °C.

Chiral high performance liquid chromatography (HPLC) analysis were performed through a chiral analytical column CHIRALCEL OD-H (Daicel Chemical Industries, Ltd.) : analytical column (0.25 m x 4.6 mm) coated with tris-(carboxylic acid (3,5-dimethyl-phenyl)-amide) cellulose on a 5  $\mu$ m silica-gel substrate). The detection was carried out with a UV detector MERCK-HITACHI 655A.

#### 8.1.1.8. Purifications techniques

Purification on preparative layer chromatography was performed on silica gel coated glass (Merk 5719, 60 PF<sub>254</sub>, 1.5 mm thick) which was described by our laboratory.<sup>155</sup>

Columns chromatographies were performed with Merk silica 7734 using 30 g  $\text{SiO}_2$ /g crude sample.

The chromatography eluents were expressed in terms of voluminal fractions (V/V).

## 8.1.2. General experimental proceedings

Reactions requiring an inert atmosphere were carried out in a two-neck flask fitted with a magnetic stirrer, a rubber cap and an argon inflated balloon. Reagents were introduced successively, with the help of syringes, through the rubber cap.

Reactions at low temperature were carried out with different bath mixtures: water-ice (0 °C); water-ice-NaCl (-15 °C); acetonitrile-CO<sub>2</sub> (-50 °C); acetone-CO<sub>2</sub> (-78 °C) and toluene-N<sub>2</sub> (-90 °C).

### 8.1.2.1. Solvents and reagents

Most of the solvents and commercial reagents were provided by Acros Organics, Sigma-Aldrich and Merck.

Solvents used for chromatographic purifications and for extraction were distilled before their uses. All reactions were performed using purified and dried solvents: dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) and carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) were refluxed over phosphorous pentoxide (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>); pentane (C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>), benzene (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) and toluene (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) were refluxed over sodium; diethylether (Et<sub>2</sub>O) and tetrahydrofuran (THF) were refluxed over sodium-benzophenone-ketyl; the 1,2-dimethoxyethane (DME) was refluxed over lithium aluminium hydride (LiAlH<sub>4</sub>); dimethylsulfoxide (DMSO) was distilled after refluxing for one night in the presence of calcium hydride (CaH<sub>2</sub>) and methanol (MeOH) was distilled in the presence of magnesium turnings.

Triethylamine (Et<sub>3</sub>N), diisopropylamine (DIPA) and pyridine (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N) were refluxed over calcium hydride (CaH<sub>2</sub>) and stored over potassium hydroxide (KOH) pellets.

Potassium *tert*-butoxide was sublimed and stocked under an inert atmosphere prior to use.

Liquid reagents were generally distilled freshly before use.

## 8.2. Description of experimental procedures

### 8.2.1. Synthesis of starting materials

#### 8.2.1.1. Synthesis of bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-diones and derivatives

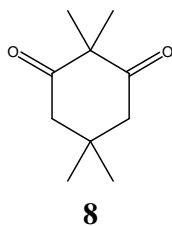
##### 8.2.1.1.1. Synthesis of 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14** and derivatives

##### 8.2.1.1.1.1. Synthesis of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-dione **8** (2,2-dimethyldimedone)

Into a 1-l round-bottomed necked flask, a mixture of 5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione (dimedone, 40.0 g, 285 mmol) and potassium carbonate (98.5 g, 713 mmol) in a 500 ml mixture of ethanol/water (1:1) were stirred until carbon dioxide evolution had ceased (ca. 0.2 h). Iodomethane (101.0 g, 713 mmol) was then added. The mixture was stirred at reflux for 4 h, cooled and then poured in 500 ml of water. The water was extracted with ether (4 x 250 ml) and the combined organic extracts were washed with a sat. aq. solution of



thiosulfate (1 x 50 ml) and brine (1 x 50 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The residue was recrystallized from hot ether/pentane to yield 30.6 g (64%) of 2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **8**.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 98 °C

**TLC** (Ether) :  $R_f$  = 0.62

**GC** (program B) :  $R_t$  = 3.25 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 2.62 (s, 4H) ; 1.30 (s, 6H) ; 0.99 (s, 6H)

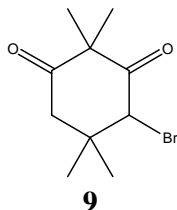
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 210.5 ; 60.5 ; 51.1 ; 30.7 ; 28.5 ; 22.2

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2876 ; 1688 ; 1461 ; 1423 ; 1387 ; 1371 ; 1323 ; 1268 ; 1244 ; 1221 ; 1176 ; 1162 ; 1137 ; 1082 ; 1067 ; 1026 ; 1001 ; 964 ; 914 ; 802 ; 725

Product described in the literature.<sup>96,156</sup>

#### 8.2.1.1.1.2. Synthesis of 4-bromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **9**

Into a 500 ml round-bottomed two-necked flask fitted with a calcium chloride tube, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **8** (20.9 g, 124 mmol) in carbon tetrachloride (250 ml) was added dropwise a solution of bromine (19.8 g, 124 mmol) in carbon tetrachloride (50 ml) at -10 °C over 1.5 h. After a short induction period (ca. 0.10 h) the brown-red color disappears. The reaction was monitored by GC of aliquots. The reaction mixture was treated with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  solution (100 ml) and extracted with ether (4 x 150 ml). The combined organic extracts were washed with water (3 x 75 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (toluene) to furnish 19.9 g (65%) of 4-bromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **9** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 117 °C

**TLC** (toluene) :  $R_f$  = 0.60

**GC** (program B) :  $R_t$  = 6.50 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.73 (s, 1H) ; 2.92 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H) ; 2.70 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H) ; 1.47 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.19 (s, 3H) ; 1.04 (s, 3H)

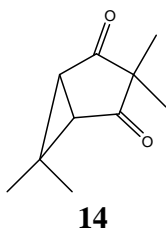
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 208.9 ; 203.7 ; 63.3 ; 59.3 ; 48.8 ; 34.7 ; 27.8 ; 24.7 ; 24.4 ; 24.0

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2979 ; 2939 ; 2875 ; 1796 ; 1735 ; 1701 ; 1460 ; 1389 ; 1372 ; 1316 ; 1124 ; 1048 ; 998 ; 905 ; 815 ; 734 ; 670

Product described in the literature.<sup>36,96</sup>

#### 8.2.1.1.1.3. Synthesis of 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 4-bromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **9** (1.483 g, 6 mmol) in THF (10 ml) was added dropwise a solution of potassium *tert*-butoxide (875 mg, 7.8 mmol) in THF (8 ml) at 0 °C over 0.5 h. The solution was stirred for 0.45 h at r.t. The reaction mixture was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (10 ml) and extracted with pentane (4 x 50 ml). The combined organic extracts were washed with water (3 x 20 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure to furnish 957 mg (96%) of 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 75/25) :  $R_f$  = 0.19

**GC** (program B) :  $R_t$  = 3.92 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 2.44 (s, 2H) ; 1.26 (s, 3H) ; 1.20 (s, 3H) ; 1.12 (s, 3H) ; 1.08 (s, 3H)

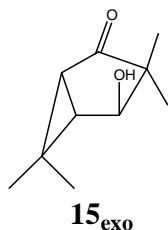
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 211.1 ; 55.8 ; 41.0 ; 29.2 ; 27.2 ; 25.1 ; 18.7 ; 15.7

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3449 ; 3055 ; 2974 ; 2935 ; 2873 ; 1751 ; 1715 ; 1464 ; 1382 ; 1344 ; 1295 ; 1129 ; 1112 ; 1043 ; 963 ; 874 ; 856 ; 806 ; 690 ; 654

Product described in the literature.<sup>36,96</sup>

#### 8.2.1.1.1.4. Synthesis of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>**

Into a 250 ml round-bottomed two-necked flask fitted with a calcium chloride tube, to a stirred solution of 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14** (3.32 g, 20 mmol) in MeOH (150 ml) was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (7.46 g, 20 mmol). After complete dissolution of cerium salt, the solution was cooled to -78 °C before NaBH<sub>4</sub> (760 mg, 20 mmol) was added by portions (4 x 190 mg). After 1.5 h at -78 °C, the reaction mixture was poured into an Erlenmeyer flask containing ether (100 ml) and aq. HCl (10%, 40 ml) and allowed to warm to room temperature. The organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with ether (3 x 60 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 20 ml) and brine (20 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 3.11 g (92%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 50/50) : R<sub>f</sub> = 0.27

**GC** (program B) : R<sub>t</sub> = 5.20 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 3.91 (s, 1H) ; 1.99 (broad, 1H) ; 1.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H) ; 1.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H) ; 1.15 (s, 3H) ; 1.07 (s, 3H) ; 1.03 (s, 3H) ; 1.00 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 216.2 ; 75.3 ; 55.8 ; 39.1 ; 37.7 ; 27.1 ; 24.3 ; 21.0 ; 19.6 ; 17.3

**IR** (film) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3430 ; 3036 ; 2967 ; 2932 ; 2874 ; 1711 ; 1465 ; 1380 ; 1281 ; 1122 ; 1059 ; 1028 ; 862 ; 642

**Mass** : (EI) 168 (M<sup>+</sup>) ; 153 ; 125 ; 123 ; 107 ; 98 ; 96 ; 83 ; 81 ; 69 ; 67 ; 55 ; 43 ; 41 ; 39

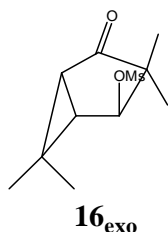
**Elemental analysis** : Calculated : C=71.39% ; H=9.59%  
Found : C=71.73% ; H=9.49%

Product described in the literature.<sup>96</sup>

#### 8.2.1.1.1.5. Synthesis of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added triethylamine (303 mg, 3 mmol) to a stirred solution of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-

tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** (336 mg, 2 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml). The solution was cooled to -10 °C before adding dropwise a solution of methanesulfonyl chloride (276 mg, 2.4 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). After 1.5 h at -10 °C, the reaction mixture was quenched with ice (5 ml) and extracted with ether (3 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 5 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 416 mg (85%) of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 60 °C

**TLC** (toluene/AcOEt : 70/30) : R<sub>f</sub> = 0.47

**GC** (program D) : degradation

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 4.72 (s, 1H) ; 3.11 (s, 3H) ; 2.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H) ; 1.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H) ; 1.18 (s, 3H) ; 1.14 (s, 3H) ; 1.12 (s, 3H) ; 1.06 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 212.5 ; 82.9 ; 55.4 ; 38.4 ; 38.3 ; 34.6 ; 26.7 ; 24.1 ; 22.1 ; 19.0 ; 16.9

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3026 ; 2978 ; 2877 ; 1720 ; 1466 ; 1356 ; 1305 ; 1175 ; 1124 ; 1032 ; 977 ; 956 ; 895 ; 846 ; 831 ; 786 ; 755 ; 734

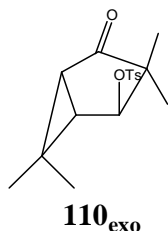
**Mass** : (EI) 246 (M<sup>+</sup>) ; 231 ; 208 ; 204 ; 153 ; 150 ; 123 ; 107 ; 96 ; 81 ; 72 ; 69 ; 55 ; 43

**Elemental analysis** : Calculated : C=53.64% ; H=7.37%

Found : C=53.43% ; H=7.25%

#### 8.2.1.1.1.6. Synthesis of 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added pyridine (792 mg, 10 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (916 mg, 4.8 mmol) and DMAP (96 mg, 0.8 mmol) to a stirred solution of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** (672 mg, 4 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). After 24 h at r.t. (a white precipitate appeared), the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), washed with aq. HCl (10%, 10 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-pentane to furnish 1.07 g (83%) of 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 111 °C

**TLC** (pentane/ether : 60/40) : R<sub>f</sub> = 0.29

**GC** (program D) : degradation

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.85 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.0 Hz, 2H) ; 7.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H) ; 4.50 (s, 1H) ; 2.47 (s, 3H) ; 1.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H) ; 1.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H) ; 1.07 (s, 3H) ; 1.05 (s, 3H) ; 0.96 (s, 3H) ; 0.89 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 212.7 ; 145.2 ; 133.6 ; 129.9 ; 127.9 ; 83.6 ; 55.4 ; 38.5 ; 34.5 ; 26.7 ; 24.1 ; 22.0 ; 21.7 ; 18.9 ; 16.9

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2980 ; 2932 ; 2874 ; 1735 ; 1595 ; 1461 ; 1368 ; 1304 ; 1213 ; 1190 ; 1176 ; 1115 ; 1095 ; 1039 ; 988 ; 959 ; 892 ; 840 ; 819 ; 781 ; 737

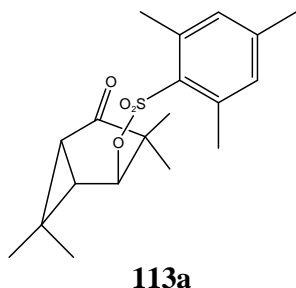
**Mass** : (EI) 322 (M<sup>+</sup>) ; 307 ; 252 ; 155 ; 150 ; 123 ; 107 ; 96 ; 91 ; 41

**Elemental analysis** : Calculated : C=63.33% ; H=6.88%

Found : C=63.05% ; H=6.91%

#### 8.2.1.1.1.7. Synthesis of 4-*exo*-(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113a**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added pyridine (989 mg, 12.5 mmol), 2,4,6-trimethyl-benzenesulfonyl chloride (1.312 g, 6 mmol) and DMAP (121 mg, 1 mmol) to a stirred solution of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** (840 mg, 5 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). After 7 days at r.t. (a white precipitate appeared after 3 days), the reaction mixture was quenched with aq. HCl (10%, 10 ml) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 15 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 85/15) to furnish 168 mg (20%) of starting 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one and 1.327 g (76%) of 4-*exo*-(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113a** as a white solid.



**Aspect :** white solid

**Melting point :** 108 °C

**TLC** (pentane/ether : 60/40) : R<sub>f</sub> = 0.50

**GC** (program D) : degradation

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.02 (s, 2H) ; 4.40 (s, 1H) ; 2.68 (s, 6H) ; 2.33 (s, 3H) ; 1.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H) ; 1.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H) ; 1.10 (s, 3H) ; 1.05 (s, 3H) ; 0.93 (s, 3H) ; 0.90 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 212.7 ; 143.6 ; 139.8 ; 131.8 ; 131.1 ; 82.9 ; 55.6 ; 38.6 ; 34.0 ; 26.7 ; 24.2 ; 22.9 ; 22.0 ; 21.1 ; 18.8 ; 16.9

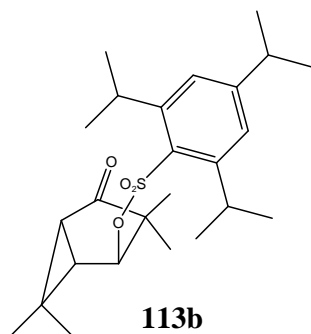
**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2979 ; 2875 ; 1735 ; 1603 ; 1565 ; 1460 ; 1379 ; 1357 ; 1302 ; 1279 ; 1194 ; 1178 ; 1113 ; 1037 ; 984 ; 955 ; 884 ; 869 ; 832 ; 780 ; 734

**Mass** : (EI) 350 (M<sup>+</sup>) ; 335 ; 280 ; 254 ; 200 ; 150 ; 123 ; 119 ; 96 ; 91 ; 81 ; 77

**Elemental analysis** : Calculated : C=65.11% ; H=7.48%  
Found : C=64.88% ; H=7.56%

8.2.1.1.1.8. Synthesis of 4-*exo*-(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113b** at room temperature

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added pyridine (989 mg, 12.5 mmol), 2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonyl chloride (1.817 g, 6 mmol) and DMAP (121 mg, 1 mmol) to a stirred solution of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** (840 mg, 5 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). After 4.5 days at r.t., the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), washed with aq. HCl (10%, 5 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 85/15) to furnish 420 mg (50%) of starting 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** and 542 mg (25%) of 4-*exo*-(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113b**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 60/40) : R<sub>f</sub> = 0.64

**GC** (program D) : degradation

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.22 (s, 2H) ; 4.64 (s, 1H) ; 4.19 (mult, 2H) ; 2.93 (mult, 1H) ; 1.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H) ; 1.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H) ; 1.31-1.25 (mult, 18H) ; 1.12 (s, 3H) ; 1.04 (s, 3H) ; 1.03 (s, 3H) ; 0.96 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 212.9 ; 154.1 ; 150.7 ; 130.2 ; 123.8 ; 82.7 ; 55.6 ; 38.4 ; 34.3 ; 34.1 ; 29.8 ; 26.7 ; 24.9 ; 24.7 ; 24.1 ; 23.6 ; 23.5 ; 22.1 ; 18.9 ; 16.9

**IR** (film) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2962 ; 2934 ; 2874 ; 1732 ; 1601 ; 1565 ; 1464 ; 1427 ; 1383 ; 1349 ; 1181 ; 1113 ; 1037 ; 983 ; 954 ; 884 ; 821 ; 778 ; 735

**Mass** : (EI) 434 (M<sup>+</sup>) ; 364 ; 283 ; 267 ; 203 ; 167 ; 151 ; 123 ; 96 ; 91 ; 81 ; 55

**Elemental analysis** : Calculated : C=69.09% ; H=8.81%  
Found : C=68.98% ; H=8.86%

#### 8.2.1.1.1.9. Synthesis of 4-*exo*-(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113b** at reflux

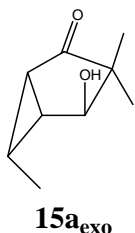
Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, was added pyridine (989 mg, 12.5 mmol), 2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonyl chloride (1.817 g, 6 mmol) and DMAP (121 mg, 1 mmol) to a stirred solution of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** (840 mg, 5 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). After 4.5 days at reflux, the cooled reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml), washed with aq. HCl (10%, 10 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 85/15) to furnish 765 mg (35%) of 4-*exo*-(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113b**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.1.1.2. Synthesis of 4-*exo*-hydroxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** and corresponding mesylate **118a**

#### 8.2.1.1.2.1. Synthesis of 4-*exo*-hydroxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one

**15a<sub>exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 4-*exo*-acetoxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2-one (385 mg, 1.95 mmol) in dry MeOH (5 ml) was added potassium carbonate (277 mg, 2 mmol) at 0 °C. After 1 h at 0 °C, aq. sat. NH<sub>4</sub>Cl (2 ml) and water (2 ml) were added and the reaction mixture extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 10 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 281 mg (93%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15a<sub>exo</sub>**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 50/50) : R<sub>f</sub> = 0.37

**GC** (program B) : R<sub>t</sub> = 5.51 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 3.90 (s, 1H) ; 2.08 (mult, 1H) ; 1.85 (mult, 1H) ; 1.84 (broad, 1H) ; 1.45 (mult, 1H) ; 1.09 (s, 3H) ; 0.99 (s, 3H) ; 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 216.7 ; 74.7 ; 55.8 ; 31.4 ; 29.9 ; 21.0 ; 18.8 ; 17.7 ; 10.4

**IR** (film) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3398 ; 3033 ; 2962 ; 2930 ; 2872 ; 1706 ; 1459 ; 1384 ; 1360 ; 1285 ; 1236 ; 1205 ; 1143 ; 1094 ; 1063 ; 1011 ; 978 ; 960 ; 881 ; 851 ; 816 ; 798 ; 735

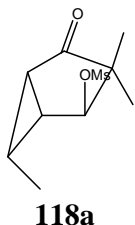
Product described in the literature.<sup>157</sup>

#### 8.2.1.1.2.2. Synthesis of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one

**16a<sub>exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added triethylamine (273 mg, 2.7 mmol) to a stirred solution of 4-*exo*-hydroxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15a<sub>exo</sub>** (274 mg, 1.8 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml). The solution was cooled to -10 °C before adding dropwise a solution of methanesulfonyl chloride (306 mg, 2.7 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). After 0.5 h at -10 °C, the reaction mixture was quenched with ice (5 ml) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 5 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (ether) to furnish 350 mg (85%) of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16a<sub>exo</sub>**.





**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (toluene/AcOEt : 80/20) :  $R_f = 0.50$

**GC** (program D) :  $R_t$  = degradation

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.71$  (s, 1H) ; 3.10 (s, 3H) ; 2.18 (mult, 1H) ; 2.12 (mult, 1H) ; 1.56 (mult, 1H) ; 1.16 (s, 3H) ; 1.08 (s, 3H) ; 1.04 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 213.2$  ; 82.6 ; 55.5 ; 38.4 ; 31.0 ; 27.5 ; 22.3 ; 18.4 ; 17.4 ; 10.1

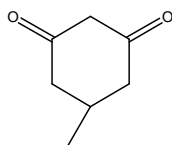
**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2973 ; 2936 ; 1727 ; 1389 ; 1351 ; 1319 ; 1174 ; 940 ; 793

Product described in the literature.<sup>157</sup>

8.2.1.1.3. Synthesis of 3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14b** and derivatives

8.2.1.1.3.1. Synthesis of 5-methyl-cyclohexane-1,3-dione

Into a 250 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a dropping funnel and a reflux condenser under Ar, sodium metal (5.25 g, 227 mmol) was added to 110 ml of absolute ethanol at a rate sufficient to maintain reflux. After all sodium reacted, ethyl acetonate (32.5 g, 250 mmol) was added dropwise over a 0.5 h period via a dropping funnel. Ethyl crotonate (25.8 g, 228 mmol) was then added dropwise over a 0.3 h period. The yellow solution was very carefully heated to gentle reflux for 36 h (a precipitate appears after 0.75 h). After cooling at 0 °C, the white precipitate was filtered, washed with ether and dry under reduce pressure. Potassium hydroxide (22.4 g, 400 mmol) was added to a stirred solution of the above dione salt in water (200 ml) and the dark orange solution was heated to reflux for 1 h. The ethanol and most of the water was removed by distillation under reduce pressure. The residue was diluted with water (100 ml) and concentrated HCl was added dropwise to a pH of 1 at a rate equal to the reflux. The yellow solution was kept at reflux until no more  $\text{CO}_2$  was given off. The reaction mixture was cooled down and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 x 70 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was recrystallized from hot ethyl acetate to furnish 18.1 g (63%) of 5-methyl-cyclohexane-1,3-dione as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 130 °C

**TLC** (AcOEt) :  $R_f = 0.47$

**GC** (program D) : 3.24 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 8.58$  (broad, 1H) ; 5.46 (s, 1H) ; 3.36 (s, 2H) ; 2.90-2.00 (mult, 5H) ; 1.08 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H)

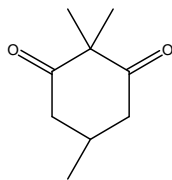
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 203.8$  ; 192.4 ; 104.0 ; 57.8 ; 48.2 ; 40.6 ; 28.9 ; 26.0 ; 20.9

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3424 ; 2965 ; 2946 ; 2907 ; 2877 ; 2515 ; 1911 ; 1593 ; 1514 ; 1457 ; 1426 ; 1367 ; 1324 ; 1275 ; 1229 ; 1160 ; 1141 ; 998 ; 870 ; 842

Product described in the literature.<sup>158</sup>

#### 8.2.1.1.3.2. Synthesis of 2,2,5-trimethylcyclohexane-1,3-dione

Into a 500 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a suspension of 5-methyl-cyclohexane-1,3-dione (17.64 g, 140 mmol) in acetone (300 ml) were added potassium carbonate (48.3 g, 350 mmol) and iodomethane (79.52 g, 560 mmol) and the reaction mixture was heated to reflux for 16 h. Most of the acetone was removed under reduce pressure, dichloromethane was added (100 ml) and removed under reduce pressure with the last traces of acetone. Water was added (100 ml) and extracted with  $\text{CHCl}_3$  (4 x 100 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 11.41 g (53%) of 2,2,5-trimethylcyclohexane-1,3-dione as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 39 °C

**TLC** (pentane/ether : 50/50) :  $R_f = 0.38$

**GC** (program D) : 4.34 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2.74$  (dd,  $J_1 = 15.1$  Hz,  $J_2 = 4.4$  Hz, 2H) ; 2.47 (dd,  $J_1 = 15.1$  Hz,  $J_2 = 10.1$  Hz, 2H) ; 2.11 (mult, 1H) ; 1.31 (s, 3H) ; 1.26 (s, 3H) ; 1.05 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 210.0 ; 60.7 ; 45.3 ; 25.6 ; 23.1 ; 21.4

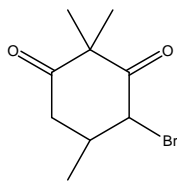
**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2933 ; 2884 ; 1728 ; 1692 ; 1459 ; 1385 ; 1351 ; 1298 ; 1141 ; 1071 ; 1018 ; 999 ; 917 ; 867 ; 805

**Mass** : (EI) 154 ( $\text{M}^+$ ) ; 111 ; 69

Product described in the literature.<sup>158</sup>

#### 8.2.1.1.3.3. Synthesis of 4-bromo-2,2,5-trimethylcyclohexane-1,3-dione

Into a 250 ml round-bottomed two-necked flask fitted with a dropping funnel and a calcium chloride tube, to a stirred solution of 2,2,5-trimethylcyclohexane-1,3-dione (7.7 g, 50 mmol) in carbon tetrachloride (100 ml) was added dropwise a solution of bromine (8.0 g, 50 mmol) in carbon tetrachloride (50 ml) at 0 °C over 1 h. After stirring at 0 °C for an additional hour, the reaction mixture was treated with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  solution (50 ml), the organic layer decanted and the aqueous layer extracted with ether (3 x 50 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (toluene) to furnish 6.8 g (58%) of 4-bromo-2,2,5-trimethylcyclohexane-1,3-dione (as a mixture of two diastereoisomers) as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 63 °C

**TLC** (toluene/ $\text{AcOEt}$  : 96/4) :  $R_f$  = 0.33

**GC** (program B) : 5.85 min. (35%) ; 6.01 min. (65%)

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.59 (dd,  $J_1$  = 2.7 Hz,  $J_2$  = 0.7 Hz, 1H, 65%) ; 4.50 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, 35%) ; 3.10 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, 35%) ; 3.06 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, 65%) ; 2.80 (dd,  $J_1$  = 6.0 Hz,  $J_2$  = 0.9 Hz, 1H, 35%) ; 2.75 (dd,  $J_1$  = 6.0 Hz,  $J_2$  = 0.9 Hz, 1H, 65%) ; 2.61-2.50 (mult, 1H) ; 2.47-2.33 (mult, 1H) ; 1.47 (s, 3H, 35%) ; 1.43 (s, 3H, 65%) ; 1.33 (s, 3H, 35%) ; 1.30 (s, 3H, 65%) ; 1.20 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H, 35%) ; 1.12 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, 65%)

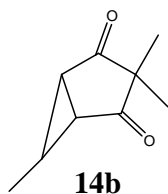
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 208.8 ; 208.5 ; 203.9 ; 203.6 ; 60.3 ; 57.7 ; 55.4 ; 42.9 ; 41.8 ; 33.6 ; 29.4 ; 25.1 ; 24.6 ; 23.5 ; 23.1 ; 20.7 ; 18.1

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2983 ; 2964 ; 2941 ; 2871 ; 1733 ; 1702 ; 1464 ; 1386 ; 1281 ; 1127

Product described in the literature.<sup>96</sup>

#### 8.2.1.1.3.4. Synthesis of 3,3,anti-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14b**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a dropping funnel under Ar, to a stirred solution of 4-bromo-2,2,5-trimethylcyclohexane-1,3-dione (6.00 g, 25.8 mmol) in dry THF (40 ml) was added dropwise a solution of potassium *tert*-butoxide (3.76 g, 33.5 mmol) in THF (50 ml) at -78 °C over 0.5 h. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution (50 ml), the organic layer decanted and the aqueous layer extracted with ether (3 x 50 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 3.69 g (94%) of 3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14b**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 70/30) : R<sub>f</sub> = 0.78

**GC** (program B) : R<sub>t</sub> = 3.72 min

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H) ; 1.67 (mult, 1H) ; 1.29 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H) ; 1.10 (s, 3H) ; 1.08 (s, 3H)

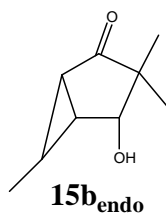
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 209.9 ; 49.0 ; 30.4 ; 22.7 ; 22.0 ; 21.7 ; 16.8

**IR** (film) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3062 ; 2974 ; 2935 ; 2873 ; 1747 ; 1707 ; 1466 ; 1457 ; 1443 ; 1405 ; 1381 ; 1358 ; 1280 ; 1218 ; 1183 ; 1144 ; 1119 ; 1085 ; 1053 ; 996 ; 963 ; 887 ; 859 ; 819 ; 801 ; 740 ; 636

Product described in the literature.<sup>96</sup>

#### 8.2.1.1.3.5. Synthesis of 4-*endo*-hydroxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15b<sub>endo</sub>**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14b** (2.28 g, 15 mmol) in dry THF (30 ml) was added dropwise a solution of LiBHEt<sub>3</sub> (1.0 M in THF, 15.0 ml, 15 mmol) at -78 °C. After stirring 0.3 h at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm to r.t. and poured into an Erlenmeyer flask containing aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 150 ml) and aq. KOH (3 N, 150 ml). After stirring 48 h at r.t., the reaction mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (5 x 50 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 1.78 g (68%) of 4-*endo*-hydroxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15b<sub>endo</sub>**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 50/50) : R<sub>f</sub> = 0.51

**GC** (program B) : R<sub>t</sub> = 5.65 min.

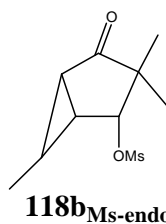
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 4.29 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H) ; 2.09 (mult, 1H) ; 1.79 (mult, 1H) ; 1.78 (broad, 1H) ; 1.59 (mult, 1H) ; 1.16 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H) ; 1.06 (s, 3H) ; 0.95 (s, 3H)

**IR** (film) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3415 ; 3034 ; 2985 ; 2931 ; 2873 ; 1707 ; 1461 ; 1386 ; 1361 ; 1290 ; 1206 ; 1144 ; 1115 ; 1094 ; 1053 ; 1005 ; 980 ; 962 ; 851 ; 794 ; 763 ; 745

Product described in the literature.<sup>96</sup>

#### 8.2.1.1.3.6. Synthesis of 4-*endo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added triethylamine (759 mg, 7.5 mmol) to a stirred solution of 4-*endo*-hydroxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15b<sub>endo</sub>** (770 mg, 5 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). The solution was cooled to -10 °C before adding dropwise a solution of methanesulfonyl chloride (687 mg, 6 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). After 2 h at -10 °C, the reaction mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for an additional hour. The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) and washed with aq. HCl (10%, 10 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 20/80) to furnish 1.01 g (87%) of 4-*endo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (toluene/AcOEt : 80/20) : R<sub>f</sub> = 0.51

**GC** (program D) : degradation

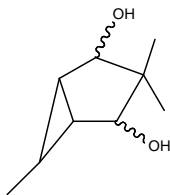
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 5.11 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H) ; 3.11 (s, 3H) ; 2.20 (mult, 1H) ; 1.93 (dd,  $J_1$  = 4.8 Hz,  $J_2$  = 3.2 Hz, 1H) ; 1.66 (mult, 1H) ; 1.20 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H) ; 1.16 (s, 3H) ; 1.02 (s, 3H)

**IR** (film) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3101 ; 2874 ; 1727 ; 1629 ; 1466 ; 1351 ; 1097 ; 1052 ; 1007 ; 894 ; 865 ; 762

Product described in the literature.<sup>96</sup>

#### 8.2.1.1.3.7. Synthesis of the mixture of the 3 stereoisomers of 3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-diol

Into a 250 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,3,*exo*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14b** (3.04 g, 20 mmol) in MeOH (150 ml) was added CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O (14.88 g, 40 mmol). After complete dissolution of cerium salt, the solution was cooled to -78 °C before NaBH<sub>4</sub> (1.81 g, 48 mmol) was added by portions. After 6 h at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with aq. sat. NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) and extracted with EtOAc (5 x 50 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 20 ml) and brine (20 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (ether) to furnish 2.31 g (74%) of the mixture of 3 stereoisomers (51/27/22) (di-*exo*/*exo-endo*/di-*endo*) as a white solid.



**Aspect** : white solid

**TLC** (pentane/ether : 50/50) : R<sub>f</sub> = 0.12 ; 0.18 ; 0.21

**GC** (program C) : R<sub>t</sub> = 11.9 min. (27%) ; 12.2 min. (51%) ; 12.4 min. (22%)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 4.05 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H) ; 3.93 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H) ; 3.69 (s, 1H) ; 3.59 (s, 2H) ; 1.65-1.40 (m, 15H) ; 1.20-0.90 (m, 27H)

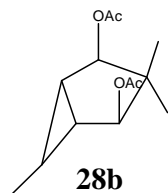
**IR** (film) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3101 ; 2874 ; 1727 ; 1629 ; 1466 ; 1351 ; 1097 ; 1052 ; 1007 ; 894 ; 865 ; 762

Product described in the literature.<sup>94</sup>

#### 8.2.1.1.3.8. Synthesis of 3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-*exo*-2,*exo*-4-diacetate **28b**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of the mixture of the 3 stereoisomers of 3,3,*exo*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-diol (51/27/22 : di-*exo*/*exo-endo*/di-*endo*, 2.18 g, 14 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) were added

pyridine (2.45 g, 31 mmol) and DMAP (169 mg, 1.4 mmol). A solution of freshly distilled acetic anhydride (4.59 g, 45 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) was then added drop wise. After 18 h at r.t., the reaction mixture was hydrolyzed with water (20 ml) and extracted with ether (4 x 50 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 20 ml), aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) and brine (10 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to furnish a mixture of the 3 stereoisomers of diacetate (45/32/23) (di-*exo*/*exo-endo*/di-*endo*). The crude mixture was recrystallized (cold pentane) to furnish 1.31 g (39%) of 3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-*exo*-2,*exo*-4-diacetate **28b**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 70/30) :  $R_f$  = 0.64

**GC** (program D) :  $R_t$  = 5.70 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.79 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 2H) ; 2.11 (s, 6H) ; 1.30 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 2H) ; 1.03 (s, 3H) ; 1.00 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 3H) ; 0.93 (mult, 1H) ; 0.89 (s, 3H)

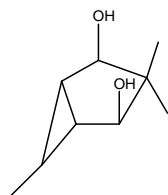
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 170.6 ; 82.0 ; 48.8 ; 32.0 ; 28.4 ; 21.2 ; 19.3 ; 17.6 ; 15.6

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2958 ; 1734 ; 1373 ; 1235 ; 1051 ; 1029 ; 995 ; 925 ; 844 ; 796

Product described in the literature.<sup>94</sup>

#### 8.2.1.1.3.9. Synthesis of 3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-*exo*-2,*exo*-4-diol

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-*exo*-2,*exo*-4-diacetate **28b** (1.20 g, 5 mmol) in dry MeOH (25 ml) was added potassium carbonate (1.38 g, 10 mmol) at 0 °C. After 18 h at 0 °C, aq. sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml) was added and the reaction mixture extracted with EtOAc (6 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (5 ml) and brine (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 749 mg (96%) of 3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-*exo*-2,*exo*-4-diol as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 115 °C

**TLC** (ether) :  $R_f = 0.39$

**GC** (program D) :  $R_t = 5.85$  min.

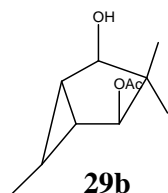
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 3.59$  (s, 2H) ; 1.65-1.50 (mult, 3H) ; 1.27 (d,  $J = 2.9$  Hz, 2H) ; 1.05 (s, 3H) ; 0.97 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H) ; 0.90 (s, 3H)

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3327 ; 3048 ; 2960 ; 2880 ; 1316 ; 1020 ; 877 ; 707 ; 619

Product described in the literature.<sup>94</sup>

#### 8.2.1.1.3.10. Synthesis of *exo*-4-acetoxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-*exo*-2-ol **29b**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-*exo*-2,*exo*-4-diol (624 mg, 4 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 ml) were added pyridine (632 mg, 8 mmol) and DMAP (48 mg, 0.4 mmol). A solution of freshly distilled acetic anhydride (408 mg, 4 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) was then added drop wise at 0 °C. After 3 h at 0 °C, the reaction mixture was washed with aq. HCl (10%, 5 ml) and aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 711 mg (90%) of *exo*-4-acetoxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-*exo*-2-ol **29b**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 70/30) :  $R_f = 0.26$

**GC** (program D) :  $R_t = 4.56$  min

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.74$  (s, 1H) ; 3.60 (s, 1H) ; 2.07 (s, 3H) ; 1.57 (s, 1H) ; 1.30-1.22 (mult, 2H) ; 1.00-0.96 (mult, 9H) ; 0.91 (mult, 1H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 170.5$  ; 82.4 ; 80.9 ; 49.0 ; 34.5 ; 31.6 ; 27.8 ; 21.2 ; 19.2 ; 17.8 ; 16.5

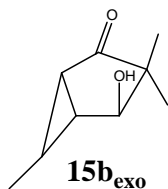
**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3447 ; 2958 ; 2933 ; 2874 ; 1735 ; 1464 ; 1374 ; 1245 ; 1055 ; 1030 ; 997 ; 923 ; 817 ; 792 ; 651 ; 608

Product described in the literature.<sup>94</sup>

#### 8.2.1.1.3.11. Synthesis of 4-*exo*-hydroxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15b<sub>exo</sub>**



Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of *exo*-4-acetoxy-3,3,-*exo*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-*exo*-2-ol **29b** (693 mg, 3.5 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) were added PDC (1.58 g, 4.2 mmol) and powdered molecular sieves 4Å (1.58 g) mixed together at 0 °C and the reaction mixture was stirred at r.t. After 3 h, the reaction mixture was filtered through celite, the celite cake was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 ml) and the filtrate was concentrated under reduce pressure. To a stirred solution of the crude product in dry MeOH (10 ml) was added potassium carbonate (451 mg, 3.26 mmol) at 0 °C. After 1 h at 0 °C, aq. sat. NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) and water (5 ml) were added and the reaction mixture extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 454 mg (95%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15b<sub>exo</sub>**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (ether) : R<sub>f</sub> = 0.61

**GC** (program B) : R<sub>t</sub> = 4.72 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 5.06 (s, 1H) ; 2.09 (s, 3H) ; 1.79 (mult, 2H) ; 1.27 (mult, 1H) ; 1.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H) ; 1.06 (s, 3H) ; 0.94 (s, 3H)

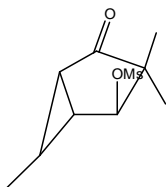
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 216.2 ; 77.6 ; 49.5 ; 36.1 ; 35.3 ; 26.2 ; 20.4 ; 20.3 ; 17.4

**IR** (film) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3508 ; 2972 ; 1701 ; 1452 ; 1376 ; 1299 ; 1114 ; 1061 ; 1007 ; 983 ; 953 ; 884 ; 806 ; 769 ; 732 ; 663 ; 638 ; 543

Product described in the literature.<sup>96</sup>

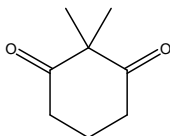
#### 8.2.1.1.3.12. Synthesis of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added triethylamine (434 mg, 4.3 mmol) to a stirred solution of 4-*exo*-hydroxy-3,3,*exo*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15b<sub>exo</sub>** (440 mg, 2.8 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). The solution was cooled to -10 °C before adding dropwise a solution of methanesulfonyl chloride (493 mg, 4.3 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). After 0.5 h at -10 °C, the reaction mixture was quenched with ice (5 ml) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 5 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (ether) to furnish 586 mg (89%) of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-exo</sub>**.

**118b<sub>Ms-endo</sub>****Aspect** : colorless liquid**TLC** (toluene/AcOEt : 80/20) : R<sub>f</sub> = 0.50**GC** (program D) : degradation**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 4.93 (s, 1H) ; 3.08 (s, 3H) ; 2.03 (mult, 1H) ; 1.88 (mult, 1H) ; 1.27 (mult, 1H) ; 1.16 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H) ; 1.09 (s, 3H) ; 1.07 (s, 3H)**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 213.1 ; 84.7 ; 48.9 ; 38.5 ; 35.6 ; 32.3 ; 25.9 ; 21.4 ; 19.9 ; 17.1**IR** (film) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2973 ; 2936 ; 1727 ; 1389 ; 1351 ; 1319 ; 1174 ; 940 ; 7938.2.1.1.4. Synthesis of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14c** and derivatives

## 8.2.1.1.4.1. Synthesis of 2,2-dimethylcyclohexane-1,3-dione

Into a 500 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a suspension of cyclohexane-1,3-dione (22.4 g, 200 mmol) in acetone (300 ml) were added potassium carbonate (69.0 g, 500 mmol) and iodomethane (114.0 g, 800 mmol) and the reaction mixture was heated to reflux for 16 h. Most of the acetone was removed under reduce pressure, dichloromethane was added (50 ml) and removed under reduce pressure with the last traces of acetone. Water was added (50 ml) and extracted with CHCl<sub>3</sub> (4 x 100 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The residue (brown oil) was diluted with ether (50 ml), aq. HCl (10%, 40 ml) was added and the mixture stirred at r.t. for 1 h. The reaction mixture was extracted with ether (4 x 50 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 13.12 g (47%) of 2,2-dimethylcyclohexane-1,3-dione as a white solid.

**Aspect** : white solid**Melting point** : 95 °C**TLC** (pentane/ether : 60/40) : R<sub>f</sub> = 0.48

**GC** (program D) : 3.66 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 2.70 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 4H) ; 1.96 (quint,  $J$  = 6.8 Hz, 2H) ; 1.31 (s, 6H)

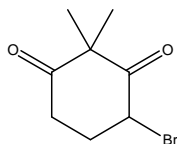
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 210.4 ; 61.7 ; 37.3 ; 22.2 ; 18.0

**IR** (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2969 ; 2873 ; 1727 ; 1696 ; 1664 ; 1608 ; 1460 ; 1425 ; 1380 ; 1354 ; 1315 ; 1286 ; 1221 ; 1200 ; 1170 ; 1132 ; 1073 ; 1028 ; 998 ; 963 ; 923 ; 844 ; 801 ; 735 ; 630

Product described in the literature.<sup>159</sup>

#### 8.2.1.1.4.2. Synthesis of 4-bromo-2,2-dimethylcyclohexane-1,3-dione

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask fitted with a dropping funnel and a calcium chloride tube, to a stirred solution of 2,2-dimethylcyclohexane-1,3-dione (2.10 g, 15 mmol) in carbon tetrachloride (30 ml) was added dropwise a solution of bromine (2.40 g, 15 mmol) in carbon tetrachloride (5 ml) at 0 °C over 0.5 h. After stirring at 0 °C for 1.5 h, the reaction mixture was treated with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> solution (30 ml), the organic layer decanted and the aqueous layer extracted with ether (3 x 40 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 20 ml) and brine (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (toluene) to furnish 1.85 g (56%) of 4-bromo-2,2-dimethylcyclohexane-1,3-dione as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 60 °C

**TLC** (toluene/AcOEt : 95/5) : R<sub>f</sub> = 0.40

**GC** (program D) : 5.49 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 4.74 (dd,  $J_1$  = 6.8 Hz,  $J_2$  = 4.4 Hz, 1H) ; 2.92 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 4H) ; 1.96 (quint,  $J$  = 6.8 Hz, 2H) ; 1.31 (s, 6H)

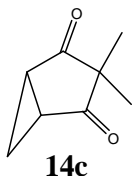
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 210.4 ; 61.7 ; 37.3 ; 22.2 ; 18.0

**IR** (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2969 ; 2873 ; 1727 ; 1696 ; 1664 ; 1608 ; 1460 ; 1425 ; 1380 ; 1354 ; 1315 ; 1286 ; 1221 ; 1200 ; 1170 ; 1132 ; 1073 ; 1028 ; 998 ; 963 ; 923 ; 844 ; 801 ; 735 ; 630

Product described in the literature.<sup>35</sup>

#### 8.2.1.1.4.3. Synthesis of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14c**

Into a 500 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a dropping funnel under Ar, to a stirred solution of 4-bromo-2,2-dimethylcyclohexane-1,3-dione (14.29 g, 65 mmol) in dry THF (60 ml) was added dropwise a solution of potassium *tert*-butoxide (8.74 g, 78 mmol) in THF (150 ml) at -78 °C over 0.5 h. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 0.5 h. The reaction mixture was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution (100 ml), the organic layer decanted and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 50 ml). The combined organic extracts were washed with water (20 ml) and brine (20 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 7.54 g (84%) of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14c** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 43 °C

**TLC** (pentane/ether : 50/50) : R<sub>f</sub> = 0.37

**GC** (program C) : R<sub>t</sub> = 5.77 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2.57 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3.7 Hz, 2H) ; 1.66 (mult, 1H) ; 1.27 (mult, 1H) ; 1.09 (s, 3H) ; 1.08 (s, 3H)

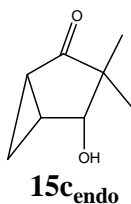
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 210.5 ; 48.5 ; 30.2 ; 22.7 ; 21.8 ; 13.7

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2925 ; 2693 ; 1685 ; 1546 ; 1443 ; 1375 ; 1349 ; 1292 ; 1237 ; 1137 ; 1095 ; 1074 ; 1061 ; 980 ; 916 ; 883 ; 855 ; 826 ; 662

Product described in the literature.<sup>35</sup>

#### 8.2.1.1.4.4. Synthesis of 4-*endo*-hydroxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15c<sub>endo</sub>**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14c** (2.07 g, 15 mmol) in dry THF (30 ml) was added dropwise a solution of LiBHEt<sub>3</sub> (1.0 M in THF, 15.0 ml, 15 mmol) at -78 °C. After stirring 0.25 h at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm to r.t. and poured into an Erlenmeyer flask containing aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 150 ml) and aq. KOH (3 N, 150 ml). After stirring 20 h at r.t., the reaction mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (5 x 50 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 40/60) to furnish 1.58 g (75%) of 4-*endo*-hydroxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15c<sub>endo</sub>** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 59 °C

**TLC** (pentane/ether : 40/60) : R<sub>f</sub> = 0.43

**GC** (program B) : R<sub>t</sub> = 4.05 min.

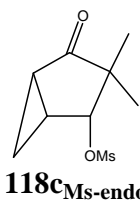
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 4.35 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 0.8 Hz, 1H) ; 2.31 (mult, 1H) ; 2.06 (mult, 1H) ; 1.86 (broad, 1H) ; 1.21 (mult, 2H) ; 1.08 (s, 3H) ; 0.97 (s, 3H)

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3402 ; 2960 ; 2899 ; 1703 ; 1468 ; 1387 ; 1320 ; 1265 ; 1242 ; 1151 ; 1072 ; 994 ; 960 ; 868 ; 833 ; 793 ; 719

Product described in the literature.<sup>96</sup>

#### 8.2.1.1.4.5. Synthesis of 4-*endo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118<sub>Ms-endo</sub>**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added triethylamine (759 mg, 7.5 mmol) to a stirred solution of 4-*endo*-hydroxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15c<sub>endo</sub>** (700 mg, 5 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml). The solution was cooled to -10 °C before adding dropwise a solution of methanesulfonyl chloride (687 mg, 6 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). After 3 h at -10 °C, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), washed with aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) and aq. HCl (10%, 10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was recrystallized from ether-pentane to furnish 993 mg (91%) of 4-*endo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118<sub>Ms-endo</sub>** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 82 °C

**TLC** (ether) : R<sub>f</sub> = 0.46

**GC** (program C) : R<sub>t</sub> = 9.1 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 5.17 (dd,  $J_1$  = 6.0 Hz,  $J_2$  = 1.2 Hz, 1H) ; 3.12 (s, 3H) ; 2.43 (mult, 1H) ; 2.18 (mult, 1H) ; 1.37 (mult, 1H) ; 1.27 (mult, 1H) ; 1.18 (s, 3H) ; 1.04 (s, 3H)

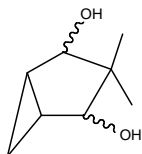
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 213.4 ; 84.9 ; 46.0 ; 38.7 ; 29.9 ; 26.2 ; 22.6 ; 21.8 ; 11.6

**IR** (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3030 ; 2976 ; 2940 ; 2879 ; 1742 ; 1467 ; 1356 ; 1303 ; 1174 ; 1050 ; 938 ; 885 ; 851 ; 797 ; 754 ; 708

Product described in the literature.<sup>96</sup>

#### 8.2.1.1.4.6. Synthesis of the mixture of the 3 stereoisomers of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-diol

Into a 250 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14c** (5.52 g, 40 mmol) in MeOH (200 ml) was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (29.84 g, 80 mmol). After complete dissolution of cerium salt, the solution was cooled to -78 °C before NaBH<sub>4</sub> (3.65 g, 96 mmol) was added by portions. After 1 h at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm slowly (6 h) to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with aq. sat. NH<sub>4</sub>Cl (200 ml) and extracted with EtOAc (7 x 100 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (ether) to furnish 4.07 g (72%) of the mixture of 3 stereoisomers (54/27/19) (di-*exo*/*exo*-*endo*/di-*endo*) as a white solid.



**Aspect** : white solid

**TLC** (ether) : R<sub>f</sub> = 0.29 ; 0.33 ; 0.42

**GC** (program C) : R<sub>t</sub> = 10.7 min. (27%) ; 10.9 min. (54%) ; 11.0 min. (17%)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 4.13 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H) ; 3.97 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 2H) ; 3.73 (s, 1H) ; 3.63 (s, 2H) ; 1.80-1.10 (m, 12H) ; 1.05-0.30 (m, 24H)

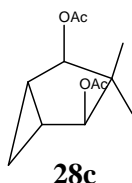
**IR** (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3332 ; 3311 ; 3302 ; 3053 ; 3028 ; 3012 ; 2970 ; 2951 ; 2943 ; 2919 ; 2898 ; 1470 ; 1465 ; 1448 ; 1429 ; 1393 ; 1390 ; 1364 ; 1351 ; 1334

Product described in the literature.<sup>94</sup>

#### 8.2.1.1.4.7. Synthesis of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-*exo*-2,*exo*-4-diacetate **28c**

Into a 250 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of the mixture of the 3 stereoisomers of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-diol (54/27/19 : di-*exo*/*exo*-*endo*/di-*endo*, 4.00 g, 28 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82 ml) were added pyridine

(4.87 g, 62 mmol) and DMAP (339 mg, 2.8 mmol). A solution of freshly distilled acetic anhydride (9.14 g, 90 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 ml) was then added drop wise. After 18 h at r.t., the reaction mixture was hydrolyzed with water (30 ml) and extracted with ether (4 x 50 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 20 ml), aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) and brine (10 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to furnish a mixture of the 3 stereoisomers of diacetate (41/32/27) (di-*exo/exo-endo/di-endo*). The crude mixture was recrystallized (cold pentane) to furnish 2.51 g (40%) of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-*exo*-2,*exo*-4-diacetate **28c** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 76 °C

**TLC** (pentane/ether : 80/20) :  $R_f$  = 0.38

**GC** (program D) :  $R_t$  = 5.95 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.81 (s, 2H) ; 2.10 (s, 6H) ; 1.56 (dd,  $J_1$  = 9.2 Hz,  $J_2$  = 3.9 Hz, 2H) ; 1.04 (s, 3H) ; 0.88 (s, 3H) ; 0.71 (mult, 1H) ; 0.54 (mult, 1H)

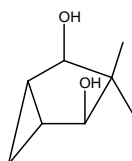
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 170.8 ; 82.2 ; 48.0 ; 29.0 ; 23.5 ; 21.1 ; 19.3 ; 8.1

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3017 ; 2995 ; 2965 ; 1729 ; 1688 ; 1477 ; 1432 ; 1379 ; 1360 ; 1320 ; 1230 ; 1164 ; 1075 ; 1036 ; 1013 ; 990 ; 966 ; 903 ; 881 ; 807 ; 656

Product described in the literature.<sup>94</sup>

#### 8.2.1.1.4.8. Synthesis of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-*exo*-2,*exo*-4-diol

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-*exo*-2,*exo*-4-diacetate **28c** (2.26 g, 10 mmol) in dry MeOH (50 ml) was added potassium carbonate (2.76 g, 20 mmol) at 0 °C. After 18 h at 0 °C, aq. sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml) was added and the reaction mixture extracted with EtOAc (6 x 30 ml). The combined organic extracts were washed with water (10 ml) and brine (10 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 1.38 g (97%) of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-*exo*-2,*exo*-4-diol as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 88 °C

**TLC** (ether/pentane : 80/20) : R<sub>f</sub> = 0.19

**GC** (program D) : R<sub>t</sub> = 4.82 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 3.65 (s, 2H) ; 2.30 (s, 2H) ; 1.58 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3.6 Hz, 2H) ; 1.05 (s, 3H) ; 0.90 (s, 3H) ; 0.64-0.53 (mult, 2H)

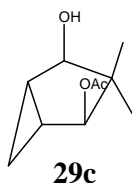
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 81.2 ; 48.1 ; 28.0 ; 25.4 ; 19.6 ; 9.2

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3332 ; 3053 ; 2943 ; 1465 ; 1448 ; 1393 ; 1364 ; 1332 ; 1278 ; 1169 ; 1100 ; 1084 ; 1046 ; 992 ; 960 ; 927 ; 891 ; 874 ; 833 ; 802 ; 647

Product described in the literature.<sup>94</sup>

#### 8.2.1.1.4.9. Synthesis of *exo*-4-acetoxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-*exo*-2-ol **29c**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-*exo*-2,*exo*-4-diol (1.28 g, 9 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) were added pyridine (784 mg, 9.9 mmol) and DMAP (109 mg, 0.9 mmol). A solution of freshly distilled acetic anhydride (1.01 g, 9.9 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) was then added drop wise. After 2.5 h at r.t., aq. HCl (10%, 10 ml) was added and the reaction mixture extracted with ether (4 x 25 ml). The combined organic extracts were washed with water (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 1.43 g (86%) of *exo*-4-acetoxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-*exo*-2-ol **29c**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 30/70) : R<sub>f</sub> = 0.52

**GC** (program D) : R<sub>t</sub> = 4.46 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 4.81 (s, 1H) ; 3.67 (s, 1H) ; 2.11 (s, 3H) ; 1.75 (broad, 1H) ; 1.62 (mult, 1H) ; 1.54 (mult, 1H) ; 0.99 (s, 6H) ; 0.69 (mult, 1H) ; 0.58 (mult, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 170.8 ; 82.6 ; 81.2 ; 48.1 ; 28.4 ; 25.9 ; 23.1 ; 21.2 ; 19.5 ; 8.9

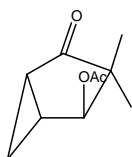
**IR** (film) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3447 ; 2964 ; 2877 ; 1734 ; 1653 ; 1648 ; 1469 ; 1451 ; 1437 ; 1376 ; 1364 ; 1338 ; 1315 ; 1248 ; 1070 ; 1036 ; 1000 ; 984 ; 887 ; 810 ; 649

Product described in the literature.<sup>94</sup>



8.2.1.1.4.10. Synthesis of *exo*-4-acetoxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of *exo*-4-acetoxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-*exo*-2-ol **29c** (1.38 g, 7.5 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) were added PDC (3.39 g, 9 mmol) and powdered molecular sieves 4Å (3.39 g) mixed together at 0 °C and the reaction mixture was stirred at r.t. After 3 h, the reaction mixture was filtered through celite, the celite cake was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 25 ml) and the filtrate was concentrated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 1.29 g (95%) of *exo*-4-acetoxy-3,3-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 50/50) : R<sub>f</sub> = 0.63

**GC** (program D) : R<sub>t</sub> = 4.20 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 5.11 (s, 1H) ; 2.12 (s, 3H) ; 2.05 (mult, 2H) ; 1.27 (mult, 1H) ; 1.11 (s, 3H) ; 0.98 (s, 3H) ; 0.92 (mult, 1H)

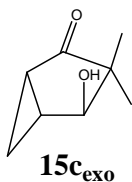
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 215.8 ; 170.7 ; 78.6 ; 48.0 ; 27.1 ; 26.5 ; 23.9 ; 20.9 ; 20.5 ; 11.3

**IR** (film) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2978 ; 2941 ; 2875 ; 1726 ; 1467 ; 1376 ; 1361 ; 1308 ; 1234 ; 1173 ; 1142 ; 1100 ; 1079 ; 1044 ; 985 ; 915 ; 876 ; 835 ; 801 ; 651

Product described in the literature.<sup>94</sup>

8.2.1.1.4.11. Synthesis of 4-*exo*-hydroxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15c<sub>exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 4-*exo*-acetoxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (1.29 g, 7.1 mmol) in dry MeOH (15 ml) was added potassium carbonate (1.00 g, 7.3 mmol) at 0 °C. After 1 h at 0 °C, aq. sat. NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) and water (10 ml) were added and the reaction mixture extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 25 ml). The combined organic extracts were washed with water (10 ml) and brine (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 924 mg (93%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15c<sub>exo</sub>**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 40/60) :  $R_f = 0.36$

**GC** (program B) :  $R_t = 4.23$  min.

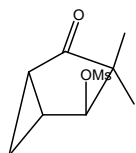
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.10$  (s, 1H) ; 2.04 (mult, 2H) ; 1.78 (broad, 1H) ; 1.21 (mult, 1H) ; 1.05 (s, 3H) ; 1.04 (s, 3H) ; 0.90 (mult, 1H)

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3403 ; 2968 ; 2895 ; 1706 ; 1469 ; 1387 ; 1319 ; 1266 ; 1242 ; 1151 ; 1072 ; 994 ; 960 ; 869 ; 833 ; 793 ; 762 ; 719

Product described in the literature.<sup>94</sup>

#### 8.2.1.1.4.12. Synthesis of 4-*exo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118c<sub>Ms-*exo*</sub>**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added triethylamine (1.32 g, 13 mmol) to a stirred solution of 4-*exo*-hydroxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15c<sub>exo</sub>** (910 mg, 6.5 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). The solution was cooled to  $-10^\circ\text{C}$  before adding dropwise a solution of methanesulfonyl chloride (1.49 g, 13 mmol) diluted with dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). After 1 h at  $-10^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was quenched with ice (10 ml) and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 8 ml), water (10 ml) and brine (10 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was recrystallized from  $\text{CHCl}_3$ -pentane to furnish 1.26 g (89%) of 4-*exo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118c<sub>Ms-*exo*</sub>** as a white solid.



**118c<sub>Ms-endo</sub>**

**Aspect** : white solid

**Melting point** :  $122^\circ\text{C}$

**TLC** (ether) :  $R_f = 0.57$

**GC** (program C) :  $R_t = 9.3$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.96$  (s, 1H) ; 3.10 (s, 3H) ; 2.28 (mult, 1H) ; 2.14 (mult, 1H) ; 1.30 (mult, 1H) ; 1.13 (s, 3H) ; 1.11 (s, 3H) ; 0.93 (mult, 1H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 214.0$  ; 84.7 ; 48.2 ; 38.3 ; 27.0 ; 26.3 ; 24.3 ; 21.3 ; 11.3

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3022 ; 2980 ; 2928 ; 1726 ; 1470 ; 1356 ; 1211 ; 1176 ; 1049 ; 1014 ; 984 ; 957 ; 939 ; 866 ; 797 ; 756

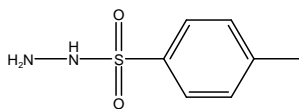
Product described in the literature.<sup>94</sup>

### 8.2.1.2. Synthesis of 4-halogeno-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones

#### 8.2.1.2.1. Synthesis of 4-halogeno-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones

##### 8.2.1.2.1.1. Synthesis of *p*-toluenesulfonylhydrazine

Into a 250 ml round-bottomed two-necked flask fitted with a thermometer and a dropping funnel were placed *p*-toluenesulfonyl chloride (57.2 g, 300 mmol) and THF (100 ml). The stirred mixture was cooled in an acetone-ice bath to -10 °C and a solution of hydrazine in water (30.5 ml of 64% hydrazine hydrate, 8.9 ml of water, 630 mmol) was added at a such rate that the temperature was maintained between 10 and 15 °C. Stirring was continued for 0.25 h after the addition was completed. The reaction mixture was transferred to a separatory funnel. The lower layer was drawn off and the upper tetrahydrofuran solution was filtered through Celite pad. The filter cake was washed with 25 ml of dry THF to remove the absorbed hydrazine. Under stirring, 250 ml of distilled water was added drop by drop to the filtrate and stirred 1 h at 5 °C. The *p*-toluenesulfonylhydrazine separates as fluffy, white platelets and was filtered through a Büchner funnel. The filter cake was washed with distilled water (4 x 20 ml), sucked dry and dried under reduce pressure to yield 39.64 g (66%) of *p*-toluenesulfonylhydrazine as a white, odourless, crystalline product.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 111 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>6</sub>-acetone) : δ = 8.80 (s, 1H) ; 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H) ; 7.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H) ; 2.85 (s, 2H) ; 1.76 (s, 3H)

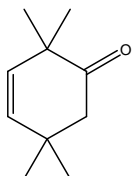
**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3388 ; 3272 ; 3141 ; 3030 ; 2980 ; 2923 ; 2819 ; 2704 ; 1596 ; 1571 ; 1494 ; 1418 ; 1391 ; 1364 ; 1247 ; 1170 ; 1121 ; 1089 ; 1033 ; 1010 ; 841 ; 817

Product compared with an authentic sample commercially available.

##### 8.2.1.2.1.2. Synthesis of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enone **11**

Into a 250 ml round-bottomed necked flask, to a stirred solution of 2,2-dimethyldimedone **8** (8.4 g, 50 mmol) in absolute EtOH (100 ml) was added *p*-toluenesulfonylhydrazine (9.3 g, 50 mmol) at r.t. without any special care. The tosylhydrazine did not solubilize totally and more precipitate appeared during the reaction. After 7 days, the reaction mixture was placed under reduced pressure to furnish a white solid as crude product. Into a 500 ml round-bottomed two-necked flask fitted with a condenser under Ar, the crude product was added to a solution of ethylene glycol-sodium glycolate (from 250 ml of ethylene glycol and 5.75 g of sodium, 250 mmol) and was heated at 180 °C until evolution of nitrogen had ceased (ca. 0.5 h). The cooled solution was poured onto 350 ml of ice and extracted with

pentane (5 x 120 ml). The extracts were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated by rotary evaporation to give a brown liquid (the product obtained was quite volatile). The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 98/2) to furnish 1.44 g (50%) of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enone **11**.

**11**

**Aspect** : colorless liquid with odor close to pinene/menthol

**TLC** (pentane/ether : 98/2) :  $R_f = 0.32$

**GC** (program C) :  $R_t = 7.75$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 5.56$  (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H) ;  $5.42$  (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H) ;  $2.41$  (s, 2H) ;  $1.15$  (s, 6H) ;  $1.05$  (s, 6H)

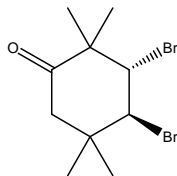
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 215.3$  ;  $135.3$  ;  $133.7$  ;  $50.9$  ;  $44.4$  ;  $37.8$  ;  $29.6$  ;  $26.3$

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) =  $3414$  ;  $3012$  ;  $2962$  ;  $2928$  ;  $2869$  ;  $1715$  ;  $1651$  ;  $1467$  ;  $1422$  ;  $1398$  ;  $1365$  ;  $1297$  ;  $1265$  ;  $1242$  ;  $1212$  ;  $1174$  ;  $1132$  ;  $1080$  ;  $760$

Product described in the literature.<sup>43</sup>

#### 8.2.1.2.1.3. Synthesis of 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **12**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enone **11** (760 mg, 5 mmol) in  $\text{CCl}_4$  (20 ml) was added acetamide (30 mg, 0.5 mmol). The solution was cooled to  $0^\circ\text{C}$  before adding drop wise a solution of bromine (800 mg, 5 mmol) diluted with  $\text{CCl}_4$  (5 ml). After 1 h at  $0^\circ\text{C}$ , aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) was added and the reaction mixture extracted with ether (3 x 30ml). The combined organic extracts were washed with aq. sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (10 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to yield 1.48 g (95 %) of 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **12** as a white solid.

**12**

**Aspect** : white solid

**Melting point** :  $104^\circ\text{C}$

**TLC** (pentane/ether : 90/10) :  $R_f = 0.32$

**GC** (program B) :  $R_t = 8.6$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.46$  (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H) ;  $4.27$  (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H) ;  $2.80$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H) ;  $2.34$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H) ;  $1.32$  (s, 3H) ;  $1.29$  (s, 3H) ;  $1.27$  (s, 3H) ;  $1.00$  (s, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 207.9$  ;  $66.8$  ;  $66.5$  ;  $52.7$  ;  $49.8$  ;  $40.4$  ;  $32.0$  ;  $23.9$  ;  $23.8$  ;  $21.2$

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) =  $2982$  ;  $2941$  ;  $2879$  ;  $1712$  ;  $1460$  ;  $1389$  ;  $1371$  ;  $1345$  ;  $1298$  ;  $1245$  ;  $1185$  ;  $1122$  ;  $1076$  ;  $945$  ;  $893$  ;  $856$  ;  $806$  ;  $733$

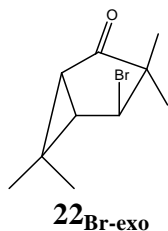
**Mass** : (EI)  $233$  ;  $231$  ;  $205$  ;  $203$  ;  $191$  ;  $189$  ;  $151$  ;  $149$  ;  $147$  ;  $123$  ;  $110$  ;  $109$

**Elemental analysis** : Calculated : C=38.49% ; H=5.17%  
Found : C=38.88% ; H=4.95%

Product described in the literature.<sup>40</sup>

8.2.1.2.1.4. Synthesis of 4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Br-exo</sub>**.

Into a 250 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **12** (6.24 g, 20 mmol) in dry THF (200 ml) was added potassium *tert*-butoxide (2.69 g, 24 mmol) in one portion at  $0^\circ\text{C}$  and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 2 h, aq. sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) was added, the organic layer decanted and the aqueous layer extracted with ether (3 x 50 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/05) to furnish 4.34 g (94%) of 4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Br-exo</sub>**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 80/20) :  $R_f = 0.76$

**GC** (program D) :  $R_t = 5.67$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.01$  (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H) ;  $2.15$  (dd,  $J_1 = 5.6$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 1H) ;  $1.98$  (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H) ;  $1.23$  (s, 3H) ;  $1.16$  (s, 3H) ;  $1.01$  (s, 3H) ;  $1.00$  (s, 3H)

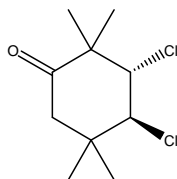
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 212.3 ; 56.1 ; 54.4 ; 38.9 ; 38.0 ; 27.5 ; 26.8 ; 26.4 ; 19.0 ; 16.9

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3043 ; 2969 ; 2931 ; 2871 ; 1731 ; 1462 ; 1380 ; 1360 ; 1280 ; 1236 ; 1195 ; 1109 ; 1028 ; 1008 ; 974 ; 870 ; 837 ; 785 ; 746

Product described in the literature.<sup>95</sup>

#### 8.2.1.2.1.5. Synthesis of 3,4-dichloro-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **162**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enone **11** (1.22 g, 8 mmol) in  $\text{CCl}_4$  (8 ml) was added acetamide (47 mg, 0.8 mmol). The solution was cooled to  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  before adding drop wise a solution of chlorine (1.3 M in  $\text{CCl}_4$ , 6.2 ml, 8.1 mmol). At the end of the addition, the reaction mixture was quenched with aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml), allowed to warm to r.t. and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with aq. sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (10 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to yield 1.70 g (95 %) of 3,4-dichloro-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **162** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** :  $99\text{ }^\circ\text{C}$

**TLC** (pentane/ether : 90/10) :  $R_f$  = 0.34

**GC** (program B) :  $R_t$  = 6.37 min

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.22 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H) ; 4.01 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H) ; 2.74 (dd,  $J_1$  = 14.4 Hz,  $J_2$  = 0.8 Hz, 1H) ; 2.27 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H) ; 1.27 (s, 3H) ; 1.25 (s, 3H) ; 1.24 (s, 3H) ; 0.95 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 209.0 ; 71.2 ; 70.8 ; 52.2 ; 50.0 ; 39.1 ; 29.9 ; 22.5 ; 21.7 ; 20.0

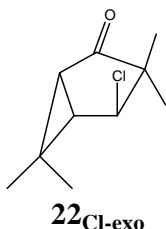
**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2987 ; 2937 ; 2879 ; 1708 ; 1462 ; 1391 ; 1370 ; 1306 ; 1263 ; 1248 ; 1196 ; 1123 ; 1080 ; 973 ; 949 ; 900 ; 874 ; 817 ; 784 ; 740

Product described in the literature.<sup>95</sup>

#### 8.2.1.2.1.6. Synthesis of 4-*exo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl</sub>**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,4-dichloro-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **162** (669 mg, 3 mmol) in dry THF (30 ml) was added potassium *tert*-butoxide (404 mg, 3.6 mmol) in one portion at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the

reaction mixture was stirred at room temperature. After 1.5 h, aq. sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml) was added, the organic layer decanted and the aqueous layer extracted with ether (3 x 20 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 500 mg (89%) of 4-*exo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-exo</sub>**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 80/20) :  $R_f = 0.72$

**GC** (program C) :  $R_t = 7.65$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 3.98$  (s, 1H) ; 1.98 (d,  $J = 0.8$  Hz, 2H) ; 1.18 (s, 3H) ; 1.16 (s, 3H) ; 1.04 (s, 3H) ; 1.02 (s, 3H)

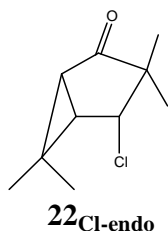
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 213.3$  ; 62.8 ; 56.4 ; 38.8 ; 37.7 ; 26.9 ; 25.6 ; 24.4 ; 19.2 ; 17.0

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3042 ; 2970 ; 2931 ; 2871 ; 1732 ; 1463 ; 1381 ; 1360 ; 1279 ; 1263 ; 1198 ; 1110 ; 1029 ; 974 ; 882 ; 842 ; 788 ; 712 ; 688 ; 635 ; 595 ; 514

Due to the instability of the product further analysis were not performed

#### 8.2.1.2.1.7. Synthesis of 4-*endo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-endo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** (168 mg, 1 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.4 ml) was added 1-chloro-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamine (268 mg, 0.27 ml, 2 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 20 h, the reaction mixture was hydrolyzed with water (2 ml) and diluted with ether (20 ml). The organic layer was decanted, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 114 mg (61%) of 4-*endo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-endo</sub>**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 80/20) :  $R_f = 0.61$

**GC** (program C) :  $R_t = 7.31$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.62$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H) ; 2.18 (dd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 5.6$  Hz, 1H) ; 2.04 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H) ; 1.25 (s, 3H) ; 1.18 (s, 3H) ; 1.17 (s, 3H) ; 1.14 (s, 3H)

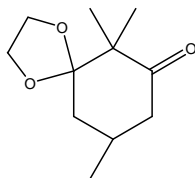
**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3031 ; 2959 ; 2870 ; 1728 ; 1466 ; 1378 ; 1361 ; 1300 ; 1283 ; 1263 ; 1207 ; 1180 ; 1131 ; 1113 ; 1015 ; 986 ; 954 ; 887 ; 863 ; 826 ; 796 ; 620

Product described in the literature.<sup>96</sup>

8.2.1.2.2. Synthesis of 4-*exo*-bromo-3,3,6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones **118a<sub>Br-*exo*</sub>** and **118b<sub>Br-*exo*</sub>**

8.2.1.2.2.1. Synthesis of 6,6,9-trimethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-one

Into a 250 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of 2,2,5-trimethylcyclohexane-1,3-dione (4.62 g, 30 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 ml) were added ethane-1,2-diol (2.23 g, 36 mmol), triethyl orthoformate (5.33 g, 36 mmol) and APTS (516 mg, 3 mmol) and the reaction mixture was heated to reflux for 4 h. The reaction mixture was cooled down, aq. sat.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  solution (30 ml) was added, the organic layer decanted and the aqueous layer extracted with ether (3 x 30 ml). The combined organic extracts were washed with water (10 ml) and brine (10 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 90/10) to furnish 4.91 g (83%) of 6,6,9-trimethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-one.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 50/50) :  $R_f = 0.47$

**GC** (program D) :  $R_t = 6.41$  min.



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 3.93 (mult, 4H) ; 2.28 (dd,  $J_1$  = 8.6 Hz,  $J_2$  = 1.6 Hz, 2H) ; 1.95 (mult, 1H) ; 1.77 (m, 2H) ; 1.23 (s, 3H) ; 1.02 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H) ; 1.01 (s, 3H)

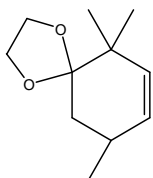
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 212.7 ; 113.0 ; 65.7 ; 65.4 ; 54.1 ; 45.1 ; 38.7 ; 26.7 ; 23.9 ; 21.9 ; 16.3

**IR** (film) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2955 ; 2886 ; 1711 ; 1457 ; 1382 ; 1361 ; 1291 ; 1189 ; 1137 ; 1067 ; 1004 ; 979 ; 950 ; 845 ; 731 ; 639 ; 592

**Mass** : (EI) 198 (M<sup>+</sup>) ; 114 ; 113 ; 99 ; 86 ; 69 ; 55 ; 42 ; 41

#### 8.2.1.2.2.2. Synthesis of 6,6,9-trimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene

Into a 100 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of 6,6,9-trimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-one (2.38 g, 12 mmol) in MeOH (45 ml) was added *p*-toluenesulfonylhydrazine (2.23 g, 12 mmol) at r.t. without any special care. After 2.5 days, aq. sat. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml) and water (10 ml) were added and the reaction mixture extracted with CHCl<sub>3</sub> (4 x 40ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish a white solid as crude product. Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask fitted with a reflux condenser under Ar, to a suspension of the crude product in dry toluene (60 ml) was added sodium hydride (60% in oil, 1.44 g, 36 mmol) by portions (6 x 240 mg) and the reaction mixture was heated to reflux until evolution of nitrogen had ceased (ca. 1 h). The cooled solution was poured onto 150 ml of ice and extracted with pentane (4 x 60 ml). The extracts were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated by rotary evaporation to obtain 20 ml of solution which was purified by column chromatography (pentane/ether : 100/0 to 95/5) to furnish 1.98 g (91%) of 6,6,9-trimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene.



**Aspect** : pale yellow liquid

**TLC** (pentane/ether : 90/10) : R<sub>f</sub> = 0.37

**GC** (program D) : R<sub>t</sub> = 4.65 min.

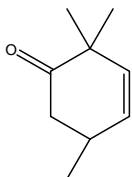
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 5.36 (m, 2H) ; 3.99 (m, 4H) ; 2.43 (mult, 1H) ; 1.74 (dd,  $J_1$  = 13.0 Hz,  $J_2$  = 6.0 Hz, 2H) ; 1.50 (dd,  $J_1$  = 13.1 Hz,  $J_2$  = 10.1 Hz, 2H) ; 1.09 (s, 3H) ; 1.00 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H) ; 0.96 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 135.8 ; 130.0 ; 112.2 ; 65.3 ; 64.9 ; 40.0 ; 36.3 ; 30.8 ; 27.5 ; 22.2 ; 21.2

**IR** (film) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3010 ; 2955 ; 2873 ; 1457 ; 1323 ; 1244 ; 1188 ; 1135 ; 1109 ; 1049 ; 1011 ; 978 ; 948 ; 911 ; 849 ; 743 ; 637

#### 8.2.1.2.2.3. Synthesis of 2,2,5-trimethyl-cyclohex-3-enone

Into a 25 ml round-bottomed necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of 6,6,9-trimethyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-7-ene (910 mg, 5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) was added aq. HCl (3 M, 5 ml) and the reaction mixture was heated to reflux. The reaction was monitored by GC of aliquots. After 19 h, the reaction mixture was cooled down, aq. sat.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  solution (10 ml) was added, the organic layer decanted and the aqueous layer extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solution of 2,2,5-trimethyl-cyclohex-3-enone was directly used for the next step.



**Aspect** : volatile colorless liquid with odor close to pinene

**TLC** (pentane/ether : 98/2) :  $R_f = 0.29$

**GC** (program C) :  $R_t = 4.50$  min.

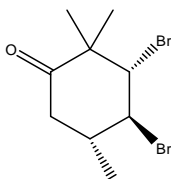
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 5.64$  (dd,  $J_1 = 9.8$  Hz,  $J_2 = 3.1$  Hz, 1H) ; 5.51 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H) ; 2.68 (mult, 1H) ; 2.60 (dd,  $J_1 = 13.4$  Hz,  $J_2 = 5.7$  Hz, 1H) ; 2.29 (dd,  $J_1 = 13.3$  Hz,  $J_2 = 7.7$  Hz, 1H) ; 1.18 (s, 3H) ; 1.14 (s, 3H) ; 1.08 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 214.7$  ; 135.4 ; 130.7 ; 44.6 ; 44.5 ; 33.0 ; 27.0 ; 25.5 ; 21.7

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3017 ; 2964 ; 2930 ; 2872 ; 1717 ; 1461 ; 1423 ; 1372 ; 1314 ; 1287 ; 1206 ; 1125 ; 1103 ; 1033 ; 995 ; 955 ; 919 ; 887

#### 8.2.1.2.2.4. Synthesis of 3,4-dibromo-2,2-*trans*-5-trimethyl-cyclohexanone **161b**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2,5-trimethyl-cyclohex-3-enone (solution in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  obtained previously, 5 mmol) was added acetamide (60 mg, 1 mmol). The solution was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  before adding drop wise a solution of bromine (800 mg, 5 mmol) diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). After 0.5 h at  $-78^\circ\text{C}$ , aq. sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (4 ml) and aq. sat.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 ml) were added, the reaction mixture was allowed to warm to r.t. and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 90/10) to furnish 1.37 g (92% over the two steps) of 3,4-dibromo-2,2-*trans*-5-trimethyl-cyclohexanone **161b** as a white solid.



**161b**

**Aspect** : white solid

**Melting point** : 98 °C

**TLC** (pentane/ether : 80/20) : R<sub>f</sub> = 0.41

**GC** (program D) : R<sub>t</sub> = 8.13 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 4.16 (mult, 2H) ; 2.55 (mult, 1H) ; 2.42 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4.8 Hz, 1H) ; 2.14 (mult, 1H) ; 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ; 1.29 (s, 6H)

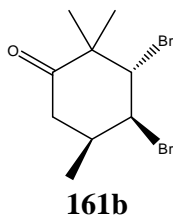
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 207.8 ; 68.3 ; 61.4 ; 52.7 ; 44.5 ; 40.2 ; 24.2 ; 23.0 ; 22.8

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2980 ; 2962 ; 2931 ; 2873 ; 1715 ; 1449 ; 1425 ; 1383 ; 1365 ; 1323 ; 1228 ; 1172 ; 1127 ; 1105 ; 1089 ; 1030 ; 997 ; 937 ; 895

Product described in the literature.<sup>95</sup>

#### 8.2.1.2.2.5. Synthesis of a mixture of 3,4-dibromo-2,2,5-trimethyl-cyclohexanones **161a** and **161b**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 6,6,9-trimethyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-7-ene (910 mg, 5 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) was added acetamide (60 mg, 1 mmol). The solution was cooled to -78 °C before adding drop wise a solution of bromine (800 mg, 5 mmol) diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). After 0.4 h at -78 °C, aq. sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (4 ml) and aq. sat. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) were added, the reaction mixture was allowed to warm to r.t. and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. Into a 100 ml round-bottomed necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of the crude product (1.70 g, 5 mmol) in acetone (50 ml) were added water (5 ml) and APTS (950 mg, 5 mmol) and the reaction mixture was heated to reflux. The reaction was monitored by GC of aliquots. After 7 days, the reaction mixture was cooled down, aq. sat. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution (10 ml) was added, acetone evaporated under reduce pressure and the aqueous layer extracted with ether (4 x 25 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/05) to furnish 1.35 g (90%) of 3,4-dibromo-2,2,5-trimethyl-cyclohexanone as a white solid as a mixture of 3,4-dibromo-2,2-*cis*-5-trimethyl-cyclohexanone **161a** and 3,4-dibromo-2,2-*trans*-5-trimethyl-cyclohexanone **161b** in a 82/18 ratio respectively. Spectral properties of the *trans* diastereoisomer were identical with those already reported.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 95 °C

**TLC** (pentane/ether : 80/20) : Rf = 0.41

**GC** (program D) : Rt = 8.32 min.

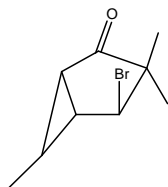
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 4.78 (dd,  $J_1 = 8.7$  Hz,  $J_2 = 4.1$  Hz, 1H) ; 4.43 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H) ; 2.77 (m, 2H) ; 2.47 (mult, 1H) ; 1.39 (s, 3H) ; 1.30 (s, 3H) ; 1.11 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 208.4 ; 65.1 ; 58.5 ; 51.9 ; 42.8 ; 35.7 ; 25.7 ; 25.2 ; 16.8

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2984 ; 2936 ; 1714 ; 1461 ; 1432 ; 1382 ; 1257 ; 1228 ; 1175 ; 1108 ; 1086 ; 844 ; 724 ; 684 ; 594

8.2.1.2.2.6. Synthesis of 4-*exo*-bromo-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one  
**118b<sub>Br-exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,4-dibromo-2,2-*trans*-5-trimethyl-cyclohexanone **161b** (298 mg, 1 mmol) in dry THF (5 ml) was added drop wise a solution of potassium *tert*-butoxide (135 mg, 1.2 mmol) in dry THF (5 ml) at -78 °C. The reaction mixture was stirred 0.5 h at -78 °C and 0.5 h at r.t. The reaction was quenched with aq. HCl (3%, 6 ml) and extracted with ether (3 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 189 mg (87%) of 4-*exo*-bromo-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Br-exo</sub>**.



**118b<sub>Br-exo</sub>**

**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 80/20) : Rf = 0.56

**GC** (program C) : Rt = 5.69 min

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 4.34 (s, 1H) ; 2.22 (dd,  $J_1 = 5.0$  Hz,  $J_2 = 3.9$  Hz, 1H) ; 1.90 (dd,  $J_1 = 4.8$  Hz,  $J_2 = 2.8$  Hz, 1H) ; 1.33 (mult, 1H) ; 1.22 (s, 3H) ; 1.13 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H) ; 1.09 (s, 3H)

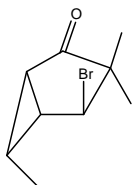
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 213.3 ; 58.7 ; 49.2 ; 36.3 ; 36.2 ; 27.9 ; 26.6 ; 24.1 ; 17.3

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3042 ; 2969 ; 2931 ; 2871 ; 1731 ; 1461 ; 1381 ; 1360 ; 1279 ; 1236 ; 1195 ; 1109 ; 1028 ; 973 ; 870

Product described in the literature.<sup>95</sup>

#### 8.2.1.2.2.7. Synthesis of a mixture of 4-*exo*-bromo-3,3,6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones **118a<sub>Br-exo</sub>** and **118b<sub>Br-exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,4-dibromo-2,2-*cis*-5-trimethyl-cyclohexanone **161a** and 3,4-dibromo-2,2-*trans*-5-trimethyl-cyclohexanone **161b** (82/18, 298 mg, 1 mmol) in dry THF (5 ml) was added drop wise a solution of potassium *tert*-butoxide (135 mg, 1.2 mmol) in dry THF (5 ml) at -78 °C. The reaction mixture was stirred 0.5 h at -78 °C and 0.5 h at r.t. The reaction was quenched with aq. HCl (3%, 6 ml) and extracted with ether (3 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 190 mg (88%) of 4-*exo*-bromo-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Br-exo</sub>** and 4-*exo*-bromo-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118a<sub>Br-exo</sub>** in a 16/84 ratio respectively. Spectral properties of **118b<sub>Br-exo</sub>** were identical with those already reported.



**118a<sub>Br-exo</sub>**

**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 80/20) :  $R_f$  = 0.56

**GC** (program C) :  $R_t$  = 5.73 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.00 (s, 1H) ; 2.31 (mult, 1H) ; 2.17 (dd,  $J_1$  = 10.3 Hz,  $J_2$  = 5.7 Hz, 1H) ; 1.49 (mult, 2H) ; 1.25 (s, 3H) ; 0.99 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H) ; 0.98 (s, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 212.9 ; 56.3 ; 53.6 ; 31.2 ; 30.6 ; 27.6 ; 19.7 ; 18.3 ; 9.9

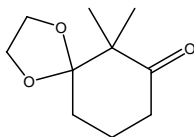
Due to the instability of the product further analysis were not performed

#### 8.2.1.2.3. Synthesis of 4-*exo*-bromo-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118c<sub>Br-exo</sub>**

##### 8.2.1.2.3.1. Synthesis of 6,6-dimethyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decan-7-one

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of 2,2-dimethyl-cyclohexane-1,3-dione (700 mg, 5 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) were added ethane-1,2-diol (372 mg, 6 mmol), triethyl orthoformate (888 mg, 6 mmol) and APTS (95 mg, 0.5 mmol) and the reaction mixture was heated to reflux

for 4 h. The reaction mixture was cooled down, aq. sat.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  solution (10 ml) was added, the organic layer decanted and the aqueous layer extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (5 ml) and brine (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 716 mg (78%) of 6,6-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-one.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 50/50) :  $R_f = 0.39$

**GC** (program D) :  $R_t = 5.65$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 3.94$  (s, 4H) ; 2.42 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H) ; 1.89 (m, 2H) ; 1.77 (m, 2H) ; 1.14 (s, 6H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 213.1$  ; 113.5 ; 65.5 ; 55.3 ; 36.6 ; 29.9 ; 20.1 ; 19.3

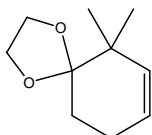
**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2958 ; 2883 ; 1709 ; 1467 ; 1382 ; 1317 ; 1267 ; 1185 ; 1134 ; 1073 ; 1034 ; 948 ; 925 ; 849 ; 731 ; 568

**Mass** : (EI) 184 ( $\text{M}^+$ ) ; 114 ; 113 ; 99 ; 86 ; 69 ; 55 ; 42 ; 41

Product described in the literature.<sup>160-162</sup>

#### 8.2.1.2.3.2. Synthesis of 6,6-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene

Into a 50 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of 6,6-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-one (1.10 g, 6 mmol) in MeOH (20 ml) was added *p*-toluenesulfonylhydrazine (1.12 g, 6 mmol) at r.t. without any special care. After 3.5 days (a white precipitate appeared), aq. sat.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 ml) and water (10 ml) were added and the reaction mixture extracted with  $\text{CHCl}_3$  (4 x 35 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to furnish a white solid as crude product. Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask fitted with a reflux condenser under Ar, to a suspension of the crude product in dry toluene (30 ml) was added sodium hydride (60% in oil, 720 mg, 18 mmol) by portions (4 x 120 mg) and the reaction mixture was heated to reflux until evolution of nitrogen had ceased (ca. 1 h). The cooled solution was poured onto 30 ml of ice and extracted with pentane (3 x 30 ml). The extracts were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and pentane evaporated under reduced pressure to obtain 30 ml of solution which was purified by column chromatography (pentane/ether : 100/0 to 90/10) to furnish 976 mg (97%) of 6,6-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene.



**Aspect** : pale yellow liquid

**TLC** (pentane/ether : 90/10) :  $R_f = 0.30$

**GC** (program D) :  $R_t = 3.98$  min.

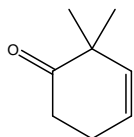
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 5.53$  (mult, 1H) ; 5.40 (mult, 1H) ; 3.98 (mult, 4H) ; 2.19 (mult, 2H) ; 1.75 (t,  $J = 13.1$  Hz, 2H) ; 1.03 (s, 6H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 137.0$  ; 123.6 ; 111.9 ; 65.1 ; 40.2 ; 27.3 ; 24.8 ; 24.7

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3010 ; 2956 ; 2873 ; 1472 ; 1457 ; 1323 ; 1244 ; 1188 ; 1135 ; 1109 ; 1049 ; 1011 ; 978 ; 948 ; 911 ; 849 ; 744 ; 637

#### 8.2.1.2.3.3. Synthesis of 2,2-dimethyl-cyclohex-3-enone

Into a 25 ml round-bottomed necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of 6,6-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene (504 mg, 3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) was added aq. HCl (3 M, 3 ml) and the reaction mixture was heated to reflux. The reaction was monitored by GC of aliquots. After 15 h, the reaction mixture was cooled down, aq. sat.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  solution (10 ml) was added, the organic layer decanted and the aqueous layer extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 3 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solution of 2,2-dimethyl-cyclohex-3-enone was directly used for the next step.



**Aspect** : volatile colorless smelling liquid

**TLC** (pentane/ether : 98/2) :  $R_f = 0.36$

**GC** (program C) :  $R_t = 4.01$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 5.74$  (dt,  $J_1 = 9.8$  Hz,  $J_2 = 3.5$  Hz, 1H) ; 5.56 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H) ; 2.56 (m, 2H) ; 2.47 (m, 2H) ; 1.17 (s, 6H)

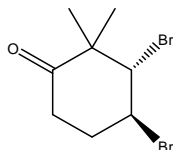
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 215.1$  ; 136.6 ; 124.2 ; 44.9 ; 36.1 ; 30.8 ; 26.3

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3023 ; 2969 ; 2931 ; 2869 ; 2854 ; 1714 ; 1620 ; 1464 ; 1446 ; 1424 ; 1394 ; 1370 ; 1360 ; 1342 ; 1332 ; 1299 ; 1282 ; 1211 ; 1171 ; 1141 ; 1105 ; 1022 ; 987 ; 958 ; 913 ; 879

Product described in the literature.<sup>95</sup>

#### 8.2.1.2.3.4. Synthesis of 3,4-dibromo-2,2-dimethyl-cyclohexanone **161c**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2-dimethyl-cyclohex-3-enone (solution in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  obtained previously, 3 mmol) was added acetamide (36 mg, 0.6 mmol). The solution was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  before adding drop wise a solution of bromine (480 mg, 3 mmol) diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). After 0.5 h at  $-78^\circ\text{C}$ , aq. sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (4 ml) and aq. sat.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 ml) were added, the reaction mixture was allowed to warm to r.t. and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 789 mg (93% over the two steps) of 3,4-dibromo-2,2-dimethyl-cyclohexanone **161c** as a white solid.

**161c**

**Aspect** : white solid

**Melting point** :  $89^\circ\text{C}$

**TLC** (pentane/ether : 80/20) :  $R_f = 0.26$

**GC** (program C) :  $R_t = 11.31$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.51$  (dt,  $J_1 = 11.1$  Hz,  $J_2 = 4.2$  Hz, 1H) ; 4.13 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H) ; 2.75 (mult, 2H) ; 2.41 (mult, 1H) ; 2.17 (mult, 1H) ; 1.32 (s, 3H) ; 1.29 (s, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 207.6$  ; 67.9 ; 52.9 ; 51.8 ; 37.3 ; 35.0 ; 24.5 ; 22.9

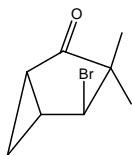
**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2977 ; 2936 ; 1719 ; 1641 ; 1465 ; 1446 ; 1429 ; 1384 ; 1366 ; 1343 ; 1321 ; 1244 ; 1218 ; 1176 ; 1101 ; 1080 ; 874 ; 833 ; 760 ; 714

Product described in the literature.<sup>95</sup>

#### 8.2.1.2.3.5. Synthesis of 4-*exo*-bromo-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118c<sub>Br-exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,4-dibromo-2,2-dimethyl-cyclohexanone **161c** (568 mg, 2 mmol) in dry THF (10 ml) was added drop wise a solution of potassium *tert*-butoxide (269 mg, 2.4 mmol) in dry THF (10 ml) at  $-78^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred 0.5 h at  $-78^\circ\text{C}$  and 1 h at r.t. The reaction was quenched with aq. HCl (3%, 10 ml) and extracted with ether (4 x 25 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/05) to furnish 348 mg (86%) of 4-*exo*-bromo-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118c<sub>Br-exo</sub>**.



**118cBr-exo**

**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 80/20) :  $R_f = 0.46$

**GC** (program C) :  $R_t = 5.06$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.36$  (s, 1H) ; 2.45 (mult, 1H) ; 2.15 (mult, 1H) ; 1.28 (mult, 1H) ; 1.24 (s, 3H) ; 1.12 (s, 3H) ; 0.98 (mult, 1H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 213.9$  ; 58.7 ; 48.5 ; 28.3 ; 27.9 ; 27.7 ; 27.3 ; 15.6

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3068 ; 2980 ; 2936 ; 2871 ; 1730 ; 1465 ; 1449 ; 1387 ; 1363 ; 1308 ; 1221 ; 1139 ; 1090 ; 1032 ; 994 ; 927 ; 869 ; 831 ; 799

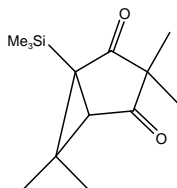
Product described in the literature.<sup>95</sup>

## 8.2.2. Desymmetrization of the 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione

8.2.2.1. Synthesis of scalemic *cis*-chrysanthémique acid from 3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione

8.2.2.1.1. Synthesis of 3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**106**

Into a 250 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14** (665 mg, 4 mmol) and  $\text{TMSCl}$  (4.346 g, 40 mmol) in dry THF (100 ml) was added dropwise a solution of LDA (0.24 M in THF, 20.0 ml, 4.8 mmol) at  $-78^\circ\text{C}$ . The reaction was allowed to warm to r.t. over a period of 5 h and quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  solution (25 ml). After evaporation of most of the THF under reduce pressure the aqueous layer was extracted with ether (4 x 40 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 75/25) to furnish 638 mg (67%) of 3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**106** as a white solid.

**(rac)-106**

**Aspect** : white solid

**Melting point** : 56 °C

**TLC** (pentane/ether : 75/25) :  $R_f$  = 0.45

**GC** (program B) :  $R_t$  = 6.81 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 2.31 (s, 1H) ; 1.32 (s, 3H) ; 1.14 (s, 3H) ; 1.07 (s, 3H) ; 1.05 (s, 3H) ; 0.19 (s, 9H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 214.6 ; 212.1 ; 56.12 ; 44.5 ; 40.8 ; 33.0 ; 25.8 ; 24.6 ; 20.5 ; 15.6 ; -0.5

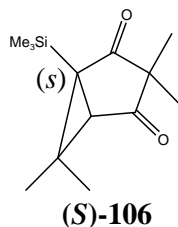
**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2973 ; 2933 ; 2902 ; 2875 ; 1743 ; 1704 ; 1464 ; 1379 ; 1292 ; 1249 ; 1112 ; 1071 ; 947 ; 866 ; 843 ; 692 ; 628

**Mass** : (EI) 238 ( $\text{M}^+$ ) ; 223 ; 195 ; 168 ; 105 ; 75 ; 73

Product described in the literature.<sup>82</sup>

#### 8.2.2.1.2. Synthesis of (1*S*,5*S*)-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (***S***)-**106**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred suspension of (*R,R*)-bis(1-phenyl-ethyl)amine hydrochloride (1.57 g, 6 mmol) in dry THF (20 ml) was added dropwise a solution of *n*-BuLi (1.6 M, 7.5 ml, 12 mmol) at -78 °C. After 0.5 h at -78 °C, the solution of chiral amide was added dropwise in a 250 ml round-bottomed two-necked flask under Ar to a solution of 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14** (831 mg, 5 mmol) and TMSCl (5.34 g, 50 mmol) in dry THF (120 ml) -78 °C. The reaction was allowed to warm to r.t. over a period of 5 h and quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  solution (50 ml). After evaporation of most of the THF under reduce pressure the aqueous layer was extracted with ether (5 x 50 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 75/25) to furnish 980 mg (82%) of (1*S*,5*S*)-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (***S***)-**106** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.



**Melting point** : 56 °C

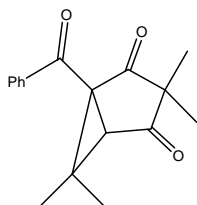
**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = -20.0$  ( $c$  1.20 in  $\text{CHCl}_3$ )

Literature :  $[\alpha]_D^{27} = -20$  (*c* 1.20 in  $\text{CHCl}_3$ )<sup>82</sup>

Product described in the literature.<sup>82</sup>

#### 8.2.2.1.3. Synthesis of 1-benzoyl-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**107**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a solution of flame dried cesium fluoride (114 mg, 0.75 mmol) and 18-crown-6 (14 mg, 0.05 mmol) in dry THF (2.5 ml) was added a mixture of 3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**106** (120 mg, 0.5 mmol) and benzoyl fluoride (558 mg, 4.5 mmol) in dry THF (2.5 ml) at r.t. The solution was stirred for 3.5 days before quenching with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (10 ml) and extracting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25 ml). The combined organic extracts were washed with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  solution (10 ml) and brine (10 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified on preparative layer chromatography (pentane/ether : 75/25) to furnish 60 mg (44%) of 1-benzoyl-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**107** as a white solid.



(**rac**)-**107**

**Aspect** : white solid

**Melting point** : 70 °C

**TLC** (pentane/ether : 75/25) :  $R_f = 0.29$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 8.01$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H) ; 7.66 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H) ; 7.55 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H) ; 2.98 (s, 1H) ; 1.34 (s, 3H) ; 1.23 (s, 3H) ; 1.15 (s, 3H) ; 1.10 (s, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 208.6$  ; 205.4 ; 191.5 ; 136.3 ; 134.2 ; 130.7 ; 128.6 ; 57.7 ; 42.6 ; 35.2 ; 24.4 ; 23.3 ; 19.3 ; 15.4

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2977 ; 2933 ; 2873 ; 1756 ; 1719 ; 1667 ; 1598 ; 1582

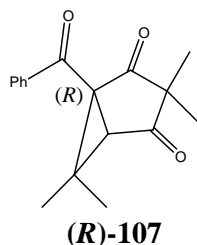
**Chiral HPLC** : [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99/1; flow rate: 1.0 ml/min; detection: 254 nm]: 10.8 min. for (*S,S*)-derivative and 17.1 min. for (*R,R*)-derivative

Product described in the literature.<sup>82</sup>

#### 8.2.2.1.4. Synthesis of (1*R*,5*R*)-1-benzoyl-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**R**)-**107**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a solution of flame dried cesium fluoride (114 mg, 0.75 mmol) and 18-crown-6 (14 mg, 0.05 mmol) in dry THF (2.5

ml) was added a mixture of (1*S*,5*S*)-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilylanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**S**)-**106** (120 mg, 0.5 mmol) and benzoyl fluoride (558 mg, 4.5 mmol) in dry THF (2.5 ml) at r.t. The solution was stirred for 3.5 days before quenching with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution (10 ml) and extracting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 ml). The combined organic extracts were washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> solution (10 ml) and brine (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified on preparative layer chromatography (pentane/ether : 75/25) to furnish 57 mg (42%) of (1*R*,5*R*)-1-benzoyl-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**R**)-**107** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.



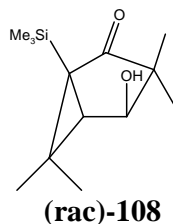
**Melting point** : 70 °C

**Chiral HPLC** : [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99/1; flow rate: 1.0 ml/min; detection: 254 nm]: 10.8 min. for (*S,S*)-derivative and 17.1 min. for (*R,R*)-derivative

Product described in the literature.<sup>82</sup>

#### 8.2.2.1.5. Synthesis of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilylanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**rac**)-**108**

Into a 50 mL round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilylanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**106** (358 mg, 1.5 mmol) in MeOH (30 ml) was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (559 mg, 1.5 mmol). After complete dissolution of cerium salt, the solution was cooled to -78 °C before NaBH<sub>4</sub> (57 mg, 1.5 mmol) was added in one portion. After 5 h at -78 °C, the reaction mixture was quenched with aq. HCl (10%, 3 ml) and ether (10 ml), allowed to warm to room temperature and extracted with ether (3 x 25 ml). The combined organic extracts were washed with brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 342 mg (95%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilylanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**rac**)-**108** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 44 °C

**TLC** (pentane/ether : 60/40) : R<sub>f</sub> = 0.29

**GC** (program D) : R<sub>t</sub> = 8.11 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 3.91 (s, 1H) ; 1.99 (broad, 1H) ; 1.59 (s, 1H) ; 1.21 (s, 3H) ; 1.00 (s, 6H) ; 0.94 (s, 3H) ; 0.11 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 218.4 ; 75.5 ; 56.7 ; 41.3 ; 37.5 ; 28.0 ; 25.5 ; 20.3 ; 19.7 ; 19.6 ; -0.2

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3444 ; 2958 ; 1694 ; 1464 ; 1379 ; 1358 ; 1250 ; 1207 ; 1131 ; 1103 ; 1056 ; 1008 ; 979 ; 870 ; 841 ; 810 ; 751 ; 693 ; 627

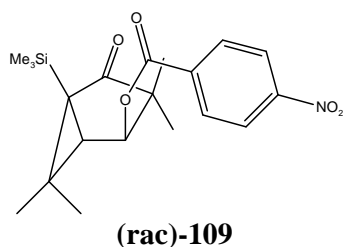
**Mass** : (EI) 240 (M<sup>+</sup>) ; 225 ; 197 ; 168 ; 150 ; 107 ; 91 ; 75 ; 73

**Elemental analysis** : Calculated : C=64.95% ; H=10.06%

Found : C=64.70% ; H=10.07%

#### 8.2.2.1.6. Synthesis of 4-*exo*-nitro-benzoic acid 3,3,6,6-tetramethyl-4-oxo-5-trimethylsilyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl ester (**rac**)-**109**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask fitted with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**rac**)-**108** (240 mg, 1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) were added 4-nitro-benzoyl chloride (371 mg, 2.0 mmol), pyridine (158 mg, 2.0 mmol) and DMAP (25 mg, 0.2 mmol) and the reaction mixture was stirred at reflux. After 1 day, the reaction mixture was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) and water (5 ml) and extracted with ether (3 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 5 ml), water (5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 254 mg (80%) of 4-*exo*-nitro-benzoic acid 3,3,6,6-tetramethyl-4-oxo-5-trimethylsilyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl ester (**rac**)-**109** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 115 °C

**TLC** (pentane/ether : 50/50) : R<sub>f</sub> = 0.70

**GC** (program D) : Rt = 17.9 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.34 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 2H) ; 8.25 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H) ; 5.18 (s, 1H) ; 1.78 (s, 1H) ; 1.28 (s, 3H) ; 1.16 (s, 3H) ; 1.10 (s, 3H) ; 1.09 (s, 3H) ; 0.16 (s, 9H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 216.5 ; 164.3 ; 150.7 ; 135.3 ; 130.7 ; 123.7 ; 79.1 ; 56.4 ; 38.6 ; 37.1 ; 28.0 ; 25.5 ; 21.6 ; 20.1 ; 19.6 ; -0.2

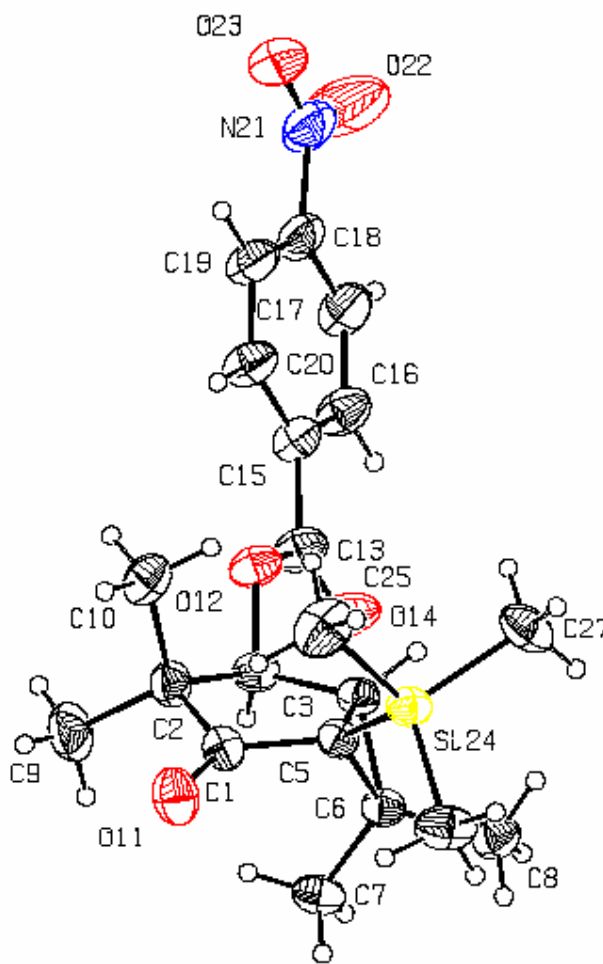
**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3111 ; 2960 ; 2933 ; 2872 ; 1733 ; 1710 ; 1607 ; 1526 ; 1346 ; 1277 ; 1243 ; 1115 ; 1012 ; 868 ; 844 ; 719

**Mass** : (EI) 389 ( $\text{M}^+$ ) ; 274 ; 281 ; 239 ; 224 ; 207 ; 181 ; 168 ; 150 ; 107 ; 91 ; 75 ; 73

**Elemental analysis** : Calculated : C=61.67% ; H=6.99%  
Found : C=61.42% ; H=7.00%

The product was crystallized, without special care, by evaporation of dichloromethane solution over a period of 3 days for X-ray diffraction analysis.

#### X-Ray Structure :



## Crystal Data

Formula	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N O <sub>5</sub> Si
Formula Weight	389.52
Crystal System	Monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /c (No. 14)
a, b, c [Angstrom]	9.095(2) 12.574(3) 18.895(5)
alpha, beta, gamma [deg]	90 92.575(14) 90
V [Ang <sup>3</sup> ]	2158.7(9)
Z	4
D(calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	1.198
Mu(CuKα) [ /mm ]	1.201
F(000)	832
Crystal Size [mm]	0.06 x 0.11 x 0.35

## Data Collection

Temperature (K)	293
Radiation [Angstrom]	CuKα 1.54178
Theta Min-Max [Deg]	4.2, 75.1
Dataset	-11: 11 ; -15: 0 ; -23: 0
Tot., Uniq. Data, R(int)	4606, 4466, 0.029
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	3616

## Refinement

Nref, Npar	4466, 259
R, wR2, S	0.0449, 0.1337, 1.03
$w = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.0730\text{P})^2 + 0.4140\text{P}]$ where $\text{P} = (\text{Fo}^2 + 2\text{Fc}^2)/3$	
Max. and Av. Shift/Error	0.03, 0.00
Min. and Max. Resd. Dens. [e/Ang <sup>3</sup> ]	-0.25, 0.22

### 8.2.2.1.7. Synthesis of (1*S*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(*S,S*)-108**)

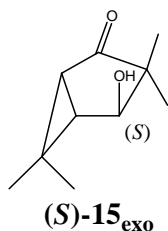
Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of (1*S*,5*S*)-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**(*S*)-106**) (460 mg, 1.9 mmol) in MeOH (10 ml) was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (708 mg, 1.9 mmol). After complete dissolution of cerium salt, the solution was cooled to -78 °C before NaBH<sub>4</sub> (72 mg, 1.9 mmol) was added in one portion. After 2 h at -78 °C, the reaction mixture was quenched with aq. HCl (10%, 7 ml) and ether (10 ml), allowed to warm to room temperature and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 441 mg (95%) of (1*S*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(*S,S*)-108**) as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point** : 44 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +12.5$  ( $c$  1.22 in  $\text{CHCl}_3$ )

8.2.2.1.8. Synthesis of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**15<sub>exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of (1*S*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S,S**)-**108** (160 mg, 0.67 mmol) in dry THF (12 ml) was added  $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (316 mg, 1 mmol) at 0 °C. After 30 h at r.t., sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml) was added and the reaction mixture extracted with  $\text{CHCl}_3$  (4 x 15 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 30/70) to furnish 110 mg (98%) of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**15<sub>exo</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

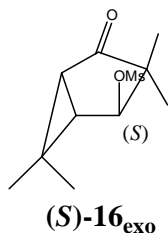


**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +137.8$  ( $c$  0.92 in  $\text{CHCl}_3$ )

Product described in the literature.<sup>96</sup>

8.2.2.1.9. Synthesis of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**16<sub>exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added triethylamine (152 mg, 1.5 mmol) to a stirred solution of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**15<sub>exo</sub>** (168 mg, 1 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml). The solution was cooled to -10 °C before adding dropwise a solution of methanesulfonyl chloride (138 mg, 1.2 mmol) diluted with dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). After 1.5 h at -10 °C, the reaction mixture was quenched with ice (5 ml) and extracted with ether (3 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with aq.  $\text{HCl}$  (10%, 5 ml) and aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 208 mg (85%) of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**16<sub>exo</sub>** as a white solid.



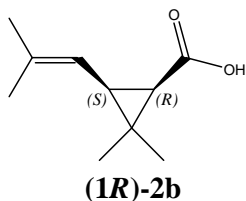
**Melting point** : 60 °C



**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +55.1$  ( $c$  1.11 in  $\text{CHCl}_3$ )

8.2.2.1.10. Fragmentation of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**16<sub>exo</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture (**general procedure A**)

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, was added 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (123 mg, 0.5 mmol) to a stirred solution of potassium hydroxide (168 mg, 3 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 0.5 ml) and the reaction mixture is stirred at 70 °C. The reaction was monitored by TLC (pentane/ether : 60/40). After 6 h, the reaction was cooled to r.t., hydrolysed to pH 2 with aq. HCl (10%) and extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 3 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 5 mg (6%) of (1*R*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 108 °C

**TLC** (pentane/ether : 60/40) :  $R_f = 0.45$

**GC** (program C) :  $R_t = 8.80$  min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 9.85$  (broad, 1H) ; 5.36 (dt,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, 1H) ; 1.96 (dd,  $J_1 = 8.5$  Hz,  $J_2 = 8.6$  Hz, 1H) ; 1.74 (s, 3H) ; 1.69 (s, 3H) ; 1.64 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H) ; 1.24 (s, 3H) ; 1.20 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 177.1$  ; 135.2 ; 117.9 ; 33.1 ; 30.9 ; 28.8 ; 27.4 ; 25.9 ; 18.2 ; 14.7

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3037 ; 2928 ; 2559 ; 1693 ; 1438 ; 1394 ; 1376 ; 1326 ; 1305 ; 1229 ; 1148 ; 1120 ; 1090 ; 1061 ; 1004 ; 979 ; 940 ; 852 ; 838 ; 786 ; 718

Product described in the literature.<sup>96</sup>

8.2.2.2. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-, 4-*exo*-tosyloxy- and 4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones **16<sub>exo</sub>**, **110<sub>exo</sub>** and **22<sub>Br-exo</sub>** using potassium hydroxide in original conditions

8.2.2.2.1. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>**

Using general procedure A, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** (246 mg, 1 mmol) react with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1 ml) at 70 °C to furnish, after 4 h, 10 mg (6%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.2.2. Fragmentation of 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>**

Using general procedure A, 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** (322 mg, 1 mmol) react with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1 ml) at 70 °C to furnish, after 6 h, 18 mg (11%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.2.3. Fragmentation of 4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22Br-<sub>exo</sub>**

Using general procedure A, 4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22Br-<sub>exo</sub>** (231 mg, 1 mmol) react with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1 ml) at 70 °C to furnish, after 0.75 h, 144 mg (85%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

### 8.2.2.3. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy- and 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones **16<sub>exo</sub>** and **110<sub>exo</sub>** using modified original conditions

#### 8.2.2.3.1. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C (0.4 M)

Using general procedure A, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** (246 mg, 1 mmol) react with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 2.5 ml) at 70 °C to furnish, after 8 h, 12 mg (7%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.3.2. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 40 °C

Using general procedure A, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** (246 mg, 1 mmol) react with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 2.5 ml) at 40 °C to furnish, after 16 h, 0 mg (0%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b**.

#### 8.2.2.3.3. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (1-1) mixture at 70 °C

Using general procedure A, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** (246 mg, 1 mmol) react with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a

mixture of dimethyl sulfoxide and water (1-1, 2.5 ml) at 70 °C to furnish, after 2 h, 0 mg (0%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b**.

8.2.2.3.4. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** using potassium hydroxide in dry DMSO at 70 °C

Using general procedure A, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** (246 mg, 1 mmol) react with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in dry dimethyl sulfoxide (10 ml) at 70 °C to furnish, after 2.5 h, 16 mg (10%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.3.5. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** using potassium hydroxide in THF/water (1-1) mixture at 65 °C

Using general procedure A, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** (246 mg, 1 mmol) react with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a mixture of THF and water (1-1, 6 ml) at 65 °C to furnish, after 16 h, 0 mg (0%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b**.

8.2.2.3.6. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** using potassium hydroxide in EtOH/water (1-1) mixture at 75 °C

Using general procedure A, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** (246 mg, 1 mmol) react with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a mixture of EtOH and water (1-1, 6 ml) at 75 °C to furnish, after 16 h, 0 mg (0%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b**.

8.2.2.3.7. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** using sodium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C

Using general procedure A, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** (246 mg, 1 mmol) react with sodium hydroxide (240 mg, 6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 5 ml) at 70 °C to furnish, after 20 h, 12 mg (7%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.3.8. Fragmentation of 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** using potassium hydroxide (12 eq.) in DMSO/water (4-1) mixture at 100 °C

Using general procedure A, 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** (322 mg, 1 mmol) react with potassium hydroxide (672 mg, 12 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 2 ml) at 100 °C to furnish, after 0.7 h, 39 mg (23%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.4. Fragmentation of the *exo*-sulfonates **113a** et **113b** using potassium hydroxide in wet dimethylsulfoxide

#### 8.2.2.4.1. Fragmentation of 4-*exo*-(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113a**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of 4-*exo*-(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113a** (350 mg, 1 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (2-1, 7.5 ml) was added potassium hydroxide (3.93 g, 70 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature until all the KOH was dissolved. The reaction mixture was then stirred heated at 55 °C and the reaction monitored by TLC (pentane/ether : 60/40). After 30 h, the reaction was cooled to r.t., hydrolysed to pH 2 with aq. HCl (10%) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 55 mg (33%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.4.2. Fragmentation of 4-*exo*-(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113b**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of 4-*exo*-(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113b** (435 mg, 1 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (2-1, 7.5 ml) was added potassium hydroxide (3.93 g, 70 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature until all the KOH was dissolved. The reaction mixture was then stirred heated at 55 °C and the reaction monitored by TLC (pentane/ether : 60/40). After 48 h, the reaction was cooled to r.t., hydrolysed to pH 2 with aq. HCl (10%) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 87 mg (52%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.5. Fragmentation of the *exo*-sulfonates **16<sub>exo</sub>**, **110<sub>exo</sub>**, **113a** et **113b** using "Gassman reagent"

##### 8.2.2.5.1. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry DMSO (**general procedure B**)

Into a 10 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) in dry DMSO (4 ml) was added water (42 mg, 2.3 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** (246 mg, 1mmol) was added in one portion. A yellow coloration appeared and the reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 80/20). After 0.4 h at r.t., the reaction mixture was poured into a 25 ml Erlenmeyer flask containing ether (15 ml) and ice (4 ml), acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 152 mg (90%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.5.2. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF (**general procedure C**)

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) in dry THF (8 ml) was added water (42 mg, 2.3 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, a solution of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** (246 mg, 1 mmol) in dry THF (4 ml) was added drop wise. A yellow coloration appeared and the reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 80/20). After 0.3 h at r.t., ice (10 ml) was added, the reaction mixture acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 101 mg (60%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.5.3. Fragmentation of 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry DMSO

Using general procedure B, 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** (322 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry DMSO (4 ml) at r.t. to furnish, after 0.25 h, 144 mg (86%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.5.4. Fragmentation of 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** (322 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry THF (12 ml) at r.t. to furnish, after 1 h, 141 mg (84%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.5.5. Fragmentation of 4-*exo*-(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113a** using "Gassman reagent" in dry DMSO

Using general procedure B, 4-*exo*-(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113a** (350 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry DMSO (4 ml) at r.t. to furnish, after 0.75 h, 135 mg (80%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.5.6. Fragmentation of 4-*exo*-(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113a** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-(2,4,6-trimethyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113a** (350 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry THF (12 ml) at r.t. to furnish, after 0.5 h, 159 mg (95%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.5.7. Fragmentation of 4-*exo*-(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113b** using "Gassman reagent" in dry DMSO

Using general procedure B, 4-*exo*-(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonate)-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **113b** (435 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry DMSO (4 ml) at r.t. to furnish, after 0.75 h, 139 mg (83%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.6. Fragmentation of 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** using "Gassman reagent" with modifications

8.2.2.6.1. *t*-BuOK/H<sub>2</sub>O (3.6 eq./1.1 eq.) in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** (322 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (403 mg, 3.6 mmol) and water (20 mg, 1.1 mmol) in dry THF (8 ml) at r.t. to furnish, after 4 h, 108 mg (64%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** and 26 mg (8%) of starting material **110<sub>exo</sub>** as white solids. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.6.2. *t*-BuOK/H<sub>2</sub>O (4.4 eq./2.2 eq.) in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** (161 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (247 mg, 2.2 mmol) and water (20 mg, 1.1 mmol) in dry THF (4.5 ml) at r.t. to furnish, after 24 h, 51 mg (60%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** and 9 mg (6%) of starting material **110<sub>exo</sub>** as white solids. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.6.3. *t*-BuOK/H<sub>2</sub>O (2.2 eq./2.2 eq.) in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** (161 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (123 mg, 1.1 mmol) and water (20 mg, 1.1 mmol) in dry THF (3.5 ml) at r.t. to furnish, after 24 h, 6 mg (7%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** and 103 mg (64%) of starting material **110<sub>exo</sub>** as white solids. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.6.4. *t*-BuONa/H<sub>2</sub>O (7.6 eq./2.3 eq.) in dry DMSO

Using general procedure B, 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** (322 mg, 1 mmol) reacts with sodium *tert*-butoxide (731 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry DMSO (5 ml) at r.t. to furnish, after 22 h, 121 mg (72%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.6.5. *t*-BuONa/H<sub>2</sub>O (7.6 eq./2.3 eq.) in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** (322 mg, 1 mmol) reacts with sodium *tert*-butoxide (731 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry THF (12 ml) at r.t. to furnish, after 36 h, 312 mg (97%) of starting material **110<sub>exo</sub>** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.6.6. *t*-BuONa/H<sub>2</sub>O (7.6 eq./2.3 eq.) in dry THF (diluted)

Using general procedure C, 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** (161 mg, 0.5 mmol) reacts with sodium *tert*-butoxide (365 mg, 3.8 mmol) and water (21 mg, 1.15 mmol) in dry THF (12 ml) at r.t. to furnish, after 48 h, 153 mg (95%) of starting material **110<sub>exo</sub>** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.6.7. *t*-BuOLi/H<sub>2</sub>O (7.6 eq./2.3 eq.) in dry DMSO

Using general procedure C, 4-*exo*-tosyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **110<sub>exo</sub>** (322 mg, 1 mmol) reacts with lithium *tert*-butoxide (609 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry DMSO (5 ml) at r.t. to furnish, after 72 h, 3 mg (2%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** and 6 mg (2%) of starting material **110<sub>exo</sub>** as white solids. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.7. Fragmentation of 4-*exo*-bromo-, 4-*exo*- and 4-*endo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones **22<sub>Br-exo</sub>**, **22<sub>Cl-exo</sub>** and **22<sub>Cl-endo</sub>** using potassium hydroxide in wet dimethyl sulfoxide or "Gassman reagent"

##### 8.2.2.7.1. Fragmentation of 4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Br-exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry DMSO

Using general procedure B, 4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Br-exo</sub>** (231 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry DMSO (5 ml) at r.t. to furnish, after 0.25 h, 89 mg (53%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

##### 8.2.2.7.2. Fragmentation of 4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Br-exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Br-exo</sub>** (231 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry THF (12 ml) at r.t. to furnish, after 0.5 h, 157 mg (94%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

##### 8.2.2.7.3. Fragmentation of 4-*exo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-exo</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C

Using general procedure A, 4-*exo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-*exo*</sub>** (187 mg, 1 mmol) reacts with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1 ml) at 70 °C to furnish, after 0.75 h, 126 mg (75%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.7.4. Fragmentation of 4-*exo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-*exo*</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-*exo*</sub>** (187 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry THF (12 ml) at r.t. to furnish, after 0.5 h, 153 mg (91%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.7.5. Fragmentation of 4-*endo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-*endo*</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C

Using general procedure A, 4-*endo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-*endo*</sub>** (40 mg, 0.2 mmol) react with potassium hydroxide (71 mg, 1.25 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1 ml) at 70 °C to furnish, after 0.75 h, 0 mg (0%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b**.

8.2.2.7.6. Fragmentation of 4-*endo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-*endo*</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure C, 4-*endo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-*endo*</sub>** (187 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry THF (12 ml) at r.t. to furnish, after 9 days, 36 mg (22%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** and 142 mg (76%) of starting material **22<sub>Cl-*endo*</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.7.7. Fragmentation of 4-*endo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-*endo*</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF at 60 °C

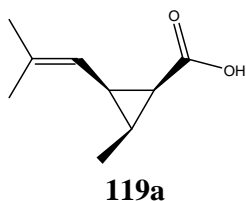
Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (638 mg, 5.7 mmol) in dry THF (6 ml) was added water (31 mg, 1.73 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, a solution of 4-*endo*-chloro-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **22<sub>Cl-*endo*</sub>** (140 mg, 0.75 mmol) in dry THF (3 ml) was added drop wise and the reaction mixture stirred at 60 °C. A orange coloration appeared and the reaction was monitored by TLC (pentane/ether : 80/20). After 3 days at 60 °C, the reaction mixture was cooled, ice (10 ml) was added, the reaction mixture acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 90 mg (72%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** and 21 mg (15%) of starting material **22<sub>Cl-*endo*</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.



### 8.2.2.8. Fragmentation of 3,3,6-trimethyl- and 3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones derivatives using potassium hydroxide in wet dimethyl sulfoxide or "Gassman reagent"

#### 8.2.2.8.1. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118a** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C

Using general procedure A, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118a** (93 mg, 0.4 mmol) react with potassium hydroxide (135 mg, 2.4 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1 ml) at 70 °C to furnish, after 6 h, 11 mg (18%) of *cis*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119a** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 98 °C

**TLC** (pentane/ether : 20/80) : R<sub>f</sub> = 0.66

**GC** (program D) : R<sub>t</sub> = 4.83 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 9.85 (broad, 1H) ; 5.34 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 1H) ; 2.16 (dd, *J*<sub>1</sub> = 17.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.7 Hz, 1H) ; 1.85 (dd (appears as a triplet), *J*<sub>1</sub> = 8.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.7 Hz, 1H) ; 1.75 (s, 3H) ; 1.70 (s, 3H) ; 1.61 (mult, 1H) ; 1.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 177.2 ; 135.7 ; 116.8 ; 26.1 ; 24.6 ; 23.0 ; 20.9 ; 18.4 ; 7.8

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2934 ; 2696 ; 2362 ; 1692 ; 1439 ; 1351 ; 1215 ; 1110 ; 1072 ; 933 ; 844 ; 818 ; 789 ; 707

Product described in the literature.<sup>96</sup>

#### 8.2.2.8.2. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118a** using "Gassman reagent" in dry DMSO

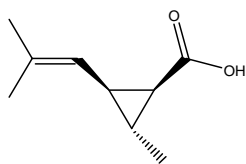
Using general procedure B, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118a** (93 mg, 0.4 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (341 mg, 3.05 mmol) and water (17 mg, 0.92 mmol) in dry DMSO (3 ml) at r.t. to furnish, after 0.5 h, 57 mg (93%) of *cis*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119a**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.8.3. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118a** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*syn*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118a** (93 mg, 0.4 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (341 mg, 3.05 mmol) and water (17 mg, 0.92 mmol) in dry THF (5 ml) at r.t. to furnish, after 0.5 h, 33 mg (54%) of *cis*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119a**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.4. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-exo</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture

Using general procedure A, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*exo*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-exo</sub>** (116 mg, 0.5 mmol) react with potassium hydroxide (168 mg, 3 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1 ml) at 70 °C to furnish, after 1.5 h, 11 mg (14%) of *trans*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119b**.



**119b**

**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 50/50) : R<sub>f</sub> = 0.36

**GC** (program D) : R<sub>t</sub> = 4.62 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 9.85 (broad, 1H) ; 5.13 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 1H) ; 1.85 (mult, 1H) ; 1.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H) ; 1.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H) ; 1.61 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.3 Hz, 1H) ; 1.53 (mult, 1H) ; 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 178.3 ; 134.6 ; 120.7 ; 30.4 ; 28.9 ; 25.8 ; 24.0 ; 18.3 ; 17.8

**IR** (film) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3035 ; 2959 ; 2931 ; 2871 ; 2744 ; 2668 ; 1697 ; 1445 ; 1414 ; 1379 ; 1336 ; 1300 ; 1283 ; 1233 ; 1211 ; 1147 ; 1119 ; 1105 ; 1082 ; 1057 ; 1027 ; 999 ; 941

Product described in the literature.<sup>96</sup>

8.2.2.8.5. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry DMSO

Using general procedure B, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-exo</sub>** (116 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) and water (21 mg, 1.15 mmol) in dry DMSO (3 ml) at r.t. to furnish, after 0.5 h, 4 mg (<5%) of *trans*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119b**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.6. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-exo</sub>** (116 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) and water (21 mg, 1.15 mmol) in dry THF (6 ml) at r.t. to furnish, after 0.5 h, 4 mg (<5%) of *trans*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119b**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.7. Fragmentation of 4-*endo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture

Using general procedure A, 4-*endo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>** (232 mg, 1 mmol) react with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1 ml) at 40 °C to furnish, after 0.75 h, 85 mg (55%) of *trans*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119b**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.8. Fragmentation of 4-*endo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>** using "Gassman reagent" in dry DMSO

Using general procedure B, 4-*endo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>** (232 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry DMSO (4 ml) at r.t. to furnish, after 0.3 h, 107 mg (70%) of *trans*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119b**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.9. Fragmentation of 4-*endo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure C, 4-*endo*-mesyloxy-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>** (232 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry THF (12 ml) at r.t. to furnish, after 0.3 h, 123 mg (80%) of *trans*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119b**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.10. Fragmentation of 4-*exo*-bromo-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Br-exo</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture

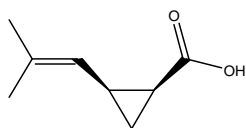
Using general procedure A, 4-*exo*-bromo-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Br-exo</sub>** (109 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium hydroxide (168 mg, 3 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 2 ml) at 70 °C to furnish, after 0.3 h, 73 mg (95%) of *trans*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119b**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.11. Fragmentation of 4-*exo*-bromo-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Br-exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-bromo-3,3,*anti*-6-trimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Br-exo</sub>** (109 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) and water (21 mg, 1.15 mmol) in dry THF (6 ml) at r.t. to furnish, after 0.3 h, 73 mg (95%) of *trans*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119b**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.12. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b**<sub>Ms-*exo*</sub> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture

Using general procedure A, 4-*exo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b**<sub>Ms-*exo*</sub> (218 mg, 1 mmol) react with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 2 ml) at 70 °C to furnish, after 2 h, 30 mg (21%) of didesmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119c**.



**119c**

**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 50/50) : R<sub>f</sub> = 0.43

**GC** (program D) : R<sub>t</sub> = 4.25 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 11.91 (broad, 1H) ; 5.10 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 1H) ; 2.08 (mult, 1H) ; 1.88 (mult, 1H) ; 1.72 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H) ; 1.70 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H) ; 1.28-1.15 (m, 2H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 178.5 ; 135.1 ; 120.6 ; 25.8 ; 21.2 ; 20.5 ; 18.2 ; 15.0

**IR** (film) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2960 ; 2918 ; 2702 ; 2551 ; 1698 ; 1437 ; 1374 ; 1356 ; 2300 ; 1235 ; 1134 ; 1093 ; 1064 ; 984 ; 944 ; 916 ; 882 ; 854 ; 801 ; 740

Product described in the literature.<sup>96</sup>

8.2.2.8.13. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b**<sub>Ms-*exo*</sub> using "Gassman reagent" in dry DMSO

Using general procedure B, 4-*exo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b**<sub>Ms-*exo*</sub> (218 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry DMSO (5 ml) at r.t. to furnish, after 0.5 h, 13 mg (9%) of didesmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119c**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.14. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b**<sub>Ms-*exo*</sub> using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b**<sub>Ms-*exo*</sub> (218 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry THF (12 ml) at r.t. to furnish, after 0.5 h, 4 mg (<3%) of didesmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119c**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.15. Fragmentation of 4-*endo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b**<sub>Ms-*endo*</sub> using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture

Using general procedure A, 4-*endo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>** (182 mg, 0.84 mmol) react with potassium hydroxide (283 mg, 5.04 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1.6 ml) at 40 °C to furnish, after 0.75 h, 77 mg (65%) of didesmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119c**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.16. Fragmentation of 4-*endo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>** using "Gassman reagent" in dry DMSO

Using general procedure B, 4-*endo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>** (218 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry DMSO (4 ml) at r.t. to furnish, after 0.3 h, 102 mg (73%) of didesmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119c**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.17. Fragmentation of 4-*endo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure C, 4-*endo*-mesyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Ms-endo</sub>** (218 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry THF (12 ml) at r.t. to furnish, after 0.3 h, 107 mg (76%) of didesmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119c**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.18. Fragmentation of 4-*exo*-bromo-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Br-exo</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture

Using general procedure A, 4-*exo*-bromo-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Br-exo</sub>** (102 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium hydroxide (168 mg, 3 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 2 ml) at 70 °C to furnish, after 0.3 h, 58 mg (83%) of didesmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119c**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.8.19. Fragmentation of 4-*exo*-bromo-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Br-exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure C, 4-*exo*-bromo-3,3-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **118b<sub>Br-exo</sub>** (102 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) and water (21 mg, 1.15 mmol) in dry THF (6 ml) at r.t. to furnish, after 0.3 h, 60 mg (86%) of didesmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119c**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.9. Synthesis of (*1R*)-*cis*-chrysanthémique acid (**1R**)-**2b** from (1*S*,5*S*)-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**S**)-**106** using "Gassman reagent" in dry DMSO

8.2.2.9.1. Synthesis of (1*R*,3*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b** from (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**16<sub>exo</sub>**

Into a 10 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (681 mg, 6.1 mmol) in dry DMSO (3.5 ml) was added

water (33 mg, 1.9 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(S)-16<sub>exo</sub>**) (197 mg, 0.8 mmol) was added in one portion. A yellow coloration appeared and the reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 50/50). After 0.4 h at r.t., the reaction mixture was poured into a 25 ml Erlenmeyer flask containing ether (10 ml) and ice (2 ml), acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 2 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 122 mg (91%) of (1*R*,3*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**(1R)-2b**) as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

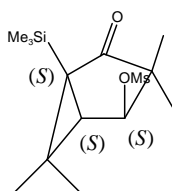
**Melting point** : 108 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +81.7$  (*c* 1.00 in CHCl<sub>3</sub>)

Literature :  $[\alpha]_D^{27} = +83.0$  (*c* 1.75 in CHCl<sub>3</sub>)<sup>23</sup>

#### 8.2.2.9.2. Synthesis of (1*S*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(S,S)-120**)

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added triethylamine (152 mg, 1.5 mmol) to a stirred solution of (1*S*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(S,S)-108**) (240 mg, 1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml). The solution was cooled to -20 °C before adding dropwise a solution of methanesulfonyl chloride (138 mg, 1.2 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). After 0.75 h at -20 °C, the reaction mixture was quenched with ice (5 ml) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 2 ml), aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (2 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 274 mg (86%) of (1*S*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(S,S)-120**) as a white solid.



**(S,S)-120**

**Aspect** : white solid

**Melting point** : 58 °C

**TLC** (pentane/ether : 80/20) : R<sub>f</sub> = 0.41

**GC** (program D) : degradation

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 4.73 (s, 1H) ; 3.09 (s, 3H) ; 1.81 (s, 1H) ; 1.23 (s, 3H) ; 1.08 (s, 3H) ; 1.05 (s, 3H) ; 0.98 (s, 3H) ; 0.12 (s, 9H)

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 215.4 ; 83.7 ; 56.4 ; 38.4 ; 38.3 ; 37.2 ; 27.8 ; 25.3 ; 21.6 ; 19.4 ; 19.3 ; -0.3

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2978 ; 2934 ; 2869 ; 1719 ; 1463 ; 1381 ; 1352 ; 1252 ; 1179 ; 1124 ; 1062 ; 943 ; 871 ; 843 ; 808 ; 751

**Mass** : (EI) 318 ( $\text{M}^+$ ) ; 303 ; 239 ; 223 ; 209 ; 181 ; 168 ; 150 ; 107 ; 73

**Elemental analysis** : Calculated : C=52.79% ; H=8.23%  
Found : C=52.93% ; H=8.34%

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +4.9$  ( $c$  1.32 in MeOH)

#### 8.2.2.9.3. Synthesis of (1*R*,3*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b** from (1*S*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S,S**)-**120**

Into a 10 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (596 mg, 5.3 mmol) in dry DMSO (3 ml) was added water (29 mg, 1.6 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, (1*S*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S,S**)-**120** (222 mg, 0.7 mmol) was added in one portion. A yellow coloration appeared and the reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 50/50). After 0.5 h at r.t., the reaction mixture was poured into a 25 ml Erlenmeyer flask containing ether (10 ml) and ice (2 ml), acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 2 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 101 mg (86%) of (1*R*,3*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point** : 108 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +82.2$  ( $c$  1.00 in  $\text{CHCl}_3$ )

Literature :  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +83.0$  ( $c$  1.75 in  $\text{CHCl}_3$ )<sup>23</sup>

#### 8.2.2.9.4. Synthesis of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**16<sub>exo</sub>** from (1*S*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S,S**)-**120** using potassium hydroxide in wet dimethyl sulfoxide at 20 °C

Using general procedure A, (1*S*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-trimethylsilanyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S,S**)-**120** (159 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium hydroxide (168 mg, 3 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 2 ml) at 20 °C to furnish, after 0.75 h, 114 mg (93%) of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**16<sub>exo</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point** : 60 °C

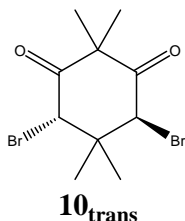
**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +55.1$  ( $c$  1.11 in  $\text{CHCl}_3$ )

### 8.2.2.10. Synthesis of scalemic *cis*-chrysanthémique acid from 4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione

#### 8.2.2.10.1. Racemic version

##### 8.2.2.10.1.1. Synthesis of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>**

Into a 500 ml round-bottomed two-necked flask, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **8** (16.8 g, 0.1 mol) in  $\text{CCl}_4$  (200 ml) was added drop wise, at 0 °C, a solution of bromine (32.0 g, 0.2 mol) in  $\text{CCl}_4$  (150 ml). After 1 h at 0 °C, 20 ml of sat. aq.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  and 20 ml of sat. aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  were added. The organic layer was decanted, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was crystallized from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -pentane to furnish 30.5 g (93%) of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 109 °C

**TLC** (toluene) :  $R_f = 0.13$

**GC** (program D) : 9.34 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.99$  (s, 2H) ; 1.53 (s, 6H) ; 1.23 (s, 6H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 202.7$  ; 60.5 ; 58.8 ; 38.6 ; 26.3 ; 24.8

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2985 ; 2937 ; 1731 ; 1703 ; 1461 ; 1386 ; 1295 ; 1214 ; 1096 ; 1045 ; 1001 ; 914 ; 821 ; 727 ; 671 ; 635

**Mass** : (EI) 247 ; 245 ; 177 ; 175 ; 149 ; 147 ; 137 ; 125 ; 122 ; 107

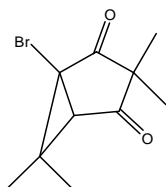
Product described in the literature.<sup>102</sup>

##### 8.2.2.10.1.2. Synthesis of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (3.26 g, 10 mmol) in dry THF (50 ml) was added solid KOH (730 mg, 13 mmol) and the reaction mixture was stirred at



r.t. After 4 h, the reaction mixture was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) and extracted with ether (4 x 30 ml). The combined organic extracts were washed with water (5 ml) and brine (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 90/10) to furnish 2.25 g (92%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**(rac)**-**121**).



**(rac)**-**121**

**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 80/20) :  $R_f$  = 0.64

**GC** (program C) : degradation

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 2.50 (s, 1H) ; 1.49 (s, 3H) ; 1.31 (s, 3H) ; 1.15 (s, 6H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 207.9 ; 206.8 ; 55.5 ; 47.4 ; 46.4 ; 33.2 ; 26.6 ; 25.2 ; 18.8 ; 15.7

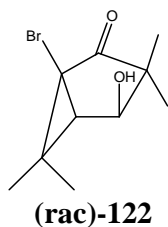
**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2976 ; 2934 ; 2873 ; 1762 ; 1726 ; 1462 ; 1382 ; 1331 ; 1288 ; 1229 ; 1110 ; 1073 ; 948 ; 863 ; 833 ; 759 ; 692 ; 650

**Mass** : (EI) 246 ; 244 ; 203 ; 201 ; 176 ; 174 ; 161 ; 159 ; 109 ; 95 ; 70 ; 67 ; 55 ; 51 ; 42

**Elemental analysis** : Calculated : C=49.00% ; H=5.35%  
Found : C=48.82% ; H=5.50%

#### 8.2.2.10.1.3. Synthesis of 1-bromo-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(rac)**-**122**)

Into a 50 mL round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**(rac)**-**121**) (735 mg, 3 mmol) in MeOH (20 ml) was added  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (1.12 g, 3 mmol). After complete dissolution of cerium salt, the solution was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  before  $\text{NaBH}_4$  (114 mg, 3 mmol) was added in one portion. After 0.3 h at  $-78^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was quenched with aq. HCl (10%, 15 ml), allowed to warm to room temperature and extracted with ether (4 x 25 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml) and brine (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 689 mg (93%) of 1-bromo-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(rac)**-**122**).



**Aspect :** colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 50/50) :  $R_f = 0.41$

**GC** (program C) : degradation

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 3.89$  (s, 1H) ; 1.93 (broad, 1H) ; 1.82 (s, 1H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.19 (s, 3H) ; 1.10 (s, 3H) ; 0.99 (s, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 211.3$  ; 74.4 ; 54.8 ; 47.8 ; 43.4 ; 27.9 ; 26.7 ; 21.6 ; 19.6 ; 17.0

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3359 ; 2970 ; 2931 ; 1739 ; 1456 ; 1381 ; 1356 ; 1241 ; 1135 ; 1108 ; 1048 ; 963 ; 843 ; 808 ; 663

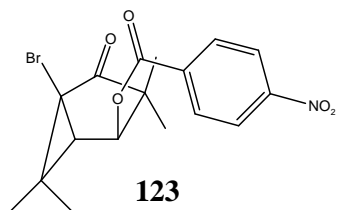
**Mass** : (EI) 248 ; 246 ; 205 ; 203 ; 176 ; 174 ; 167 ; 159 ; 121 ; 107 ; 95 ; 67 ; 57 ; 41

**Elemental analysis** : Calculated : C=48.60% ; H=6.12%  
Found : C=48.36% ; H=6.15%

#### 8.2.2.10.1.4. Synthesis of 4-*exo*-nitro-benzoic acid 5-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-4-oxo-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl ester **123**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask fitted with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of 1-bromo-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(rac)-122**) (247 mg, 1 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) were added 4-nitro-benzoyl chloride (371 mg, 2.0 mmol), pyridine (158 mg, 2.0 mmol) and DMAP (25 mg, 0.2 mmol) and the reaction mixture was stirred at reflux. After 1 day, the reaction mixture was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml) and water (5 ml) and extracted with ether (3 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 5 ml), water (5 ml) and brine (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 40/60) to furnish 380 mg (96%) of 4-*exo*-nitro-benzoic acid 5-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-4-oxo-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl ester **123** as a white solid.

The product was crystallized, without special care, by evaporation of dichloromethane solution over a period of 3 days for X-ray diffraction analysis.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 180 °C

**TLC** (pentane/ether : 50/50) : R<sub>f</sub> = 0.34

**GC** (program B) : R<sub>t</sub> = 10.5 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H) ; 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H) ; 5.14 (s, 1H) ; 2.03 (s, 1H) ; 1.45 (s, 3H) ; 1.29 (s, 3H) ; 1.26 (s, 3H) ; 1.16 (s, 3H)

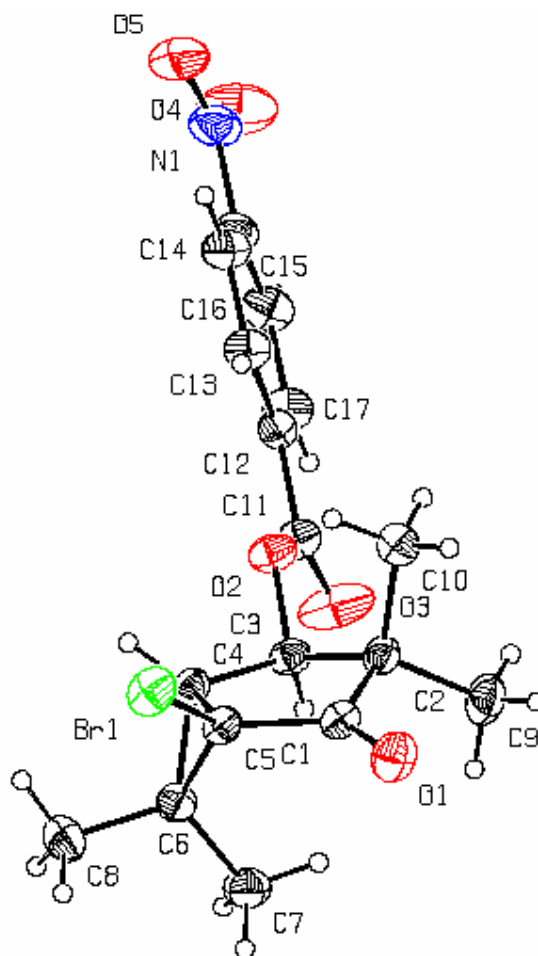
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 209.4 ; 164.2 ; 150.9 ; 134.9 ; 130.9 ; 123.9 ; 77.3 ; 54.3 ; 47.0 ; 41.0 ; 28.1 ; 26.6 ; 23.0 ; 20.2 ; 17.0

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2983 ; 2362 ; 1739 ; 1723 ; 1608 ; 1523 ; 1347 ; 1269 ; 1102 ; 1013 ; 989 ; 834 ; 718

**Mass** : (EI) 316 ; 315 ; 300 ; 297 ; 285 ; 282 ; 270 ; 258 ; 253

**Elemental analysis** : Calculated : C=51.53% ; H=4.58%  
Found : C=51.81% ; H=4.85%

**X-Ray Structure** :



## Crystal Data

Formula	C17 H18 Br N O5		
Formula Weight	396.23		
Crystal System	Monoclinic		
Space group	P21/c	(No. 14)	
a, b, c [Angstrom]	13.217(3)	10.950(1)	12.334(2)
alpha, beta, gamma [deg]	90	104.87(1)	90
V [Ang <sup>3</sup> ]	1725.3(5)		
Z	4		
D(calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	1.525		
Mu(CuKα) [ /mm ]	3.485		
F(000)	808		
Crystal Size [mm]	0.05 x 0.18 x 0.30		

## Data Collection

Temperature (K)	293
Radiation [Angstrom]	CuKα 1.54178
Theta Min-Max [Deg]	3.5, 75.1
Dataset	-15: 16 ; 0: 13 ; -14: 0
Tot., Uniq. Data, R(int)	3533, 3363, 0.019

Observed data [ $I > 2.0 \sigma(I)$ ]

3024

### Refinement

Nref, Npar	3363, 221
R, wR2, S	0.0319, 0.0909, 1.08
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0490P)^2 + 0.6750P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Min. and Max. Resd. Dens. [ $e/\text{\AA}^3$ ]	-0.44, 0.36

8.2.2.10.1.5. Attempt of synthesis of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** from 1-bromo-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**rac**)-**122** using zinc in acetic acid at 20 °C

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 1-bromo-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**rac**)-**122** (272 mg, 1.1 mmol) in acetic acid (8 ml) was added zinc (360 mg, 5.5 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 4 h, the reaction mixture was filtered through celite cake, toluene was added (10 ml) and the solvents evaporated under reduced pressure to furnish 269 mg (99%) of starting material (**rac**)-**122**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.10.1.6. Attempt of synthesis of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** from 1-bromo-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**rac**)-**122** using zinc in acetic acid at reflux

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser, under Ar, to a stirred solution of 1-bromo-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**rac**)-**122** (272 mg, 1.1 mmol) in acetic acid (8 ml) was added zinc (360 mg, 5.5 mmol) and the reaction mixture was stirred at reflux. After 4 h, the reaction mixture was filtered through celite cake, toluene was added (10 ml) and the solvents evaporated under reduced pressure to furnish 0 mg (0%) of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** and 0 mg (0%) of starting material (**rac**)-**122**.

8.2.2.10.1.7. Synthesis of 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14** from 1-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121** using zinc in acetic acid at reflux

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser, under Ar, to a stirred solution of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121** (245 mg, 1 mmol) in acetic acid (8 ml) was added zinc (98 mg, 1.5 mmol) and the reaction mixture was stirred at reflux. After 4 h, the reaction mixture was filtered through celite cake, toluene was added (10 ml) and the solvents evaporated under reduced. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 141 mg (81%) of 3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **14**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.10.1.8. Synthesis of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** from 1-bromo-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**rac**)-**122** using Bu<sub>3</sub>SnH

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask fitted with a condenser under Ar, to a stirred solution of 1-bromo-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**rac**)-**122** (642 mg, 2.6 mmol) in dry benzene (8 ml) was added AIBN (43 mg, 0.26 mmol). A solution of Bu<sub>3</sub>SnH (844 mg, 2.9 mmol) in dry benzene (2 ml) was then added dropwise and the reaction mixture was stirred at reflux. After 5 h, the reaction mixture was quenched with water (10 ml) and extracted with ether (4 x 25 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 311 mg (71%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.10.1.9. Synthesis of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added triethylamine (303 mg, 3 mmol) to a stirred solution of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** (336 mg, 2 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml). The solution was cooled to -10 °C before adding dropwise a solution of methanesulfonyl chloride (276 mg, 2.4 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). After 0.75 h at -10 °C, the reaction mixture was quenched with ice (5 ml) and extracted with ether (3 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 5 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 419 mg (86%) of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.10.1.10. Fragmentation of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry DMSO

Using general procedure B, 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **16<sub>exo</sub>** (246 mg, 1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) and water (42 mg, 2.3 mmol) in dry DMSO (4 ml) at r.t. to furnish, after 0.4 h, 151 mg (90%) of *cis*-chrysanthemic acid **2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.2.10.2. Reactivity of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** toward sodium and potassium bases in THF

8.2.2.10.2.1. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> at reflux (**general procedure D**)

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (652 mg, 2 mmol) in dry THF (15 ml) was added solid K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (359 mg, 2.6 mmol) and the reaction mixture was stirred at reflux. After 4 h, the reaction mixture was quenched with 10% aq. HCl (3 ml) and extracted with ether (4 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with water (5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure.

The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 90/10) to furnish 619 mg (95%) of starting *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.10.2.2. NaOH at r.t.

Using general procedure D, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (652 mg, 2 mmol) reacted with solid NaOH (104 mg, 2.6 mmol) in dry THF (10 ml) at r.t. to furnish after 4 h, 431 mg (88%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.10.2.3. KOH at r.t.

Using general procedure D, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (652 mg, 2 mmol) reacted with solid KOH (359 mg, 2.6 mmol) in dry THF (10 ml) at r.t. to furnish after 4 h, 450 mg (92%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.10.2.4. *t*-BuOK at r.t.

Using general procedure D, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (652 mg, 2 mmol) reacted with solid *t*-BuOK (292 mg, 2.6 mmol) in dry THF (15 ml) at r.t. to furnish after 4 h, 447 mg (91%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.10.2.5. NaHMDS at r.t.

Using general procedure D, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (652 mg, 2 mmol) reacted with NaHMDS (2 M in THF, 1.3 ml, 2.6 mmol) in dry THF (10 ml) at r.t. to furnish after 4 h, 476 mg (97%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121**. Spectral properties were identical with those already reported.

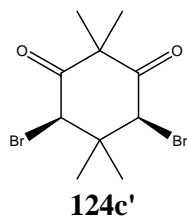
#### 8.2.2.10.2.6. KHMDS at r.t.

Using general procedure D, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (326 mg, 1 mmol) reacted with KHMDS (0.5 M in toluene, 2.6 ml, 1.3 mmol) in dry THF (5 ml) at r.t. to furnish after 4 h, 239 mg (98%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.10.2.7. KHMDS at -78 °C (general procedure E)

Into a 250 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (6.52 g, 20 mmol) in dry THF (75 ml) was added drop wise, at -78 °C, a solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 44 ml, 22 mmol). After 2 h at -78 °C, 30 ml of sat. NH<sub>4</sub>Cl in MeOH were added, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and extracted with ether (4 x 50 ml). The

combined organic extracts were washed with water (10 ml) and brine (10 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was recrystallized from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -pentane to furnish 6.13 g (94%) of *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 147 °C

**TLC** (toluene) :  $R_f$  = 0.45

**GC** (program D) : 9.54 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 5.30 (s, 2H) ; 1.57 (s, 3H) ; 1.49 (s, 3H) ; 1.41 (s, 3H) ; 0.85 (s, 3H)

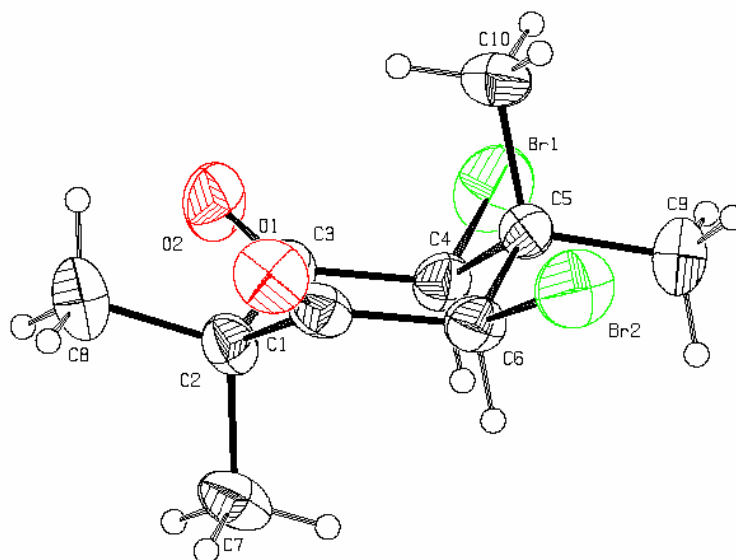
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 199.3 ; 64.6 ; 60.3 ; 42.0 ; 30.1 ; 27.5 ; 19.8 ; 17.4

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2989 ; 2952 ; 1746 ; 1718 ; 1460 ; 1392 ; 1372 ; 1313 ; 1272 ; 1152 ; 1117 ; 1047 ; 995 ; 909 ; 822 ; 755 ; 652 ; 612

**Mass** : (EI) 247 ; 245 ; 177 ; 175 ; 149 ; 147 ; 137 ; 125 ; 122 ; 107

Product described in the literature.<sup>102</sup>

**X-Ray Structure** :





## Crystal Data

Formula	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Formula Weight	326.03
Crystal System	Orthorhombic
Space group	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (No. 19)
a, b, c [Angstrom]	6.151(1) 12.159(1) 16.308(1)
V [Ang <sup>3</sup> ]	1219.7(2)
Z	4
D(calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	1.775
Mu(CuKα) [ /mm ]	8.237
F(000)	640
Crystal Size [mm]	0.04 x 0.18 x 0.19

## Data Collection

Temperature (K)	293
Radiation [Angstrom]	CuKα 1.54178
Theta Min-Max [Deg]	4.5, 75.0
Dataset	-7: 0 ; -15: 0 ; -20: 0
Tot., Uniq. Data, R(int)	1481, 1481, 0.000
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	1283

## Refinement

Nref, Npar	1481, 132
R, wR2, S	0.0412, 0.1178, 1.05
$w = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.0590\text{P})^2 + 1.2630\text{P}]$ where $\text{P} = (\text{Fo}^2 + 2\text{Fc}^2)/3$	
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Flack x	-0.02(6)
Min. and Max. Resd. Dens. [e/Ang <sup>3</sup> ]	-0.54, 0.64

### 8.2.2.10.2.8. *t*-BuOK at -78 °C

Using general procedure E, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (6.52 g, 20 mmol) reacted with solid *t*-BuOK (2.69 g, 24 mmol) in dry THF (75 ml) at -78 °C for 2 h to furnish 5.74 g (88%) mg of *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

### 8.2.2.10.2.9. KHMDS at -78 °C to r.t.

Using general procedure D, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione (326 mg, 1 mmol) reacted with KHMDS (0.5 M in toluene, 2.6 ml, 1.3 mmol) in dry THF (5 ml) at -78 °C for 2 h and -78 °C to r.t. for 2h to furnish 355 mg of crude product. <sup>1</sup>H NMR analysis showed a mixture of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>**, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** and 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121** in a 4/3/93 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

### 8.2.2.10.3. Reactivity of *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** toward KHMDS in THF

#### 8.2.2.10.3.1. KHMDS at -78 °C to r.t.

Using general procedure D, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** (326 mg, 1 mmol) reacted with KHMDS (0.5 M in toluene, 2.6 ml, 1.3 mmol) in dry THF (5 ml) at -78 °C for 2 h and -78 °C to r.t. for 2 h to furnish 296 mg of crude product. <sup>1</sup>H NMR analysis showed a mixture of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>**, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** and 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121** in a 3/6/88 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.10.3.2. KHMDS at -78 °C

Using general procedure E, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** (326 mg, 1 mmol) reacted with KHMDS (0.5 M in toluene, 2.2 ml, 1.1 mmol) in dry THF (5 ml) at -78 °C for 2 h to furnish 320 mg of crude product. <sup>1</sup>H NMR analysis showed a mixture of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** and *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** in a 2/98 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

### 8.2.2.10.4. Reactivity of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** toward lithium bases in THF

#### 8.2.2.10.4.1. LiOH at r.t.

Using general procedure D, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (336 mg, 1 mmol) reacted with solid LiOH (31 mg, 1.3 mmol) in dry THF (5 ml) at r.t. to furnish after 4 h, 259 mg (92%) of a mixture of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>**, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'**, 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121** and 4-bromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione in a 22/20/30/28 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.10.4.2. LDA at -78 °C

Using general procedure E, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (652 mg, 2 mmol) reacted with LDA (0.5 M in THF, 4.2 ml, 2.1 mmol) in dry THF (7.5 ml) at -78 °C for 2 h to furnish 590 mg of crude product. <sup>1</sup>H NMR analysis showed a mixture of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>**, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** and 4-bromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **9** in a 26/22/52 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.10.4.3. LDA at -78 °C to r.t.

Using general procedure D, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (356 mg, 1 mmol) reacted with LDA (0.5 M in THF, 2.6 ml, 1.3 mmol) in dry THF (5 ml) at -78 °C for 2 h, 0 °C for 2 h and r.t. for 1 h to furnish 286 mg of crude product. <sup>1</sup>H NMR analysis showed a mixture of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>**, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'**, 1-

bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121** and 4-bromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **9** in a 24/19/02/55 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

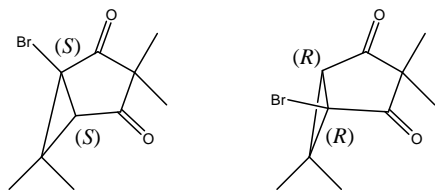
#### 8.2.2.10.4.4. LiHMDS at -78 °C to r.t.

Using general procedure D, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (652 mg, 2 mmol) reacted with LiHMDS (1 M in THF, 2.6 ml, 2.6 mmol) in dry THF (10 ml) at -78 °C for 2 h, 0 °C for 2h and r.t. for 1h to furnish 622 mg of crude product. <sup>1</sup>H NMR analysis showed a mixture of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>**, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** and 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (**rac**)-**121** in a 53/42/05 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.2.10.5. Enantioselective cyclization of 4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-diones

##### 8.2.2.10.5.1. Attempt of enantioselective cyclization of *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** using scalemic potassium alcolate **129<sub>K</sub>** at 0 °C (**general procedure F**)

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a stirred suspension of KH (30% in oil, 174 mg, 1.3 mmol) in dry THF (2 ml) was added dropwise a solution of (1*S*,2*R*)-2-di-*n*-butylamino-1-phenyl-propan-1-ol (343 mg, 1.3 mmol) in dry THF (1 ml) and the reaction mixture was heated at reflux for 0.5 h. The reaction mixture was cooled down to 0 °C before adding dropwise a solution of *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** (326 mg, 1 mmol) in dry THF (2 ml). After 1 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched with aq. HCl (10%, 1 ml) and allowed to warm to r.t. Water (5 ml) was added and the reaction mixture extracted with ether (3 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative layer chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish after 1 h, 198 mg (81%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121** and 46 mg (14%) of starting *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'**. Spectral properties were identical with those already reported.



**121**

**121** : ee = 0% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (*S,S*)-derivative and 25.3 min for (*R,R*)-derivative).

8.2.2.10.5.2. Attempt of enantioselective cyclization of *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** using scalemic potassium alcoholate **129<sub>K</sub>** at -40 °C

Using general procedure F, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione (326 mg, 1 mmol) reacted with chiral potassium alcoholate formed from KH (30% in oil, 174 mg, 1.3 mmol) and (1*S*,2*R*)-2-di-*n*-butylamino-1-phenyl-propan-1-ol (343 mg, 1.3 mmol) in dry THF (3 ml) at -40 °C to furnish after 3 h, 71 mg (29%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121** and 225 mg (69%) of starting *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121** : ee = 0% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (*S,S*)-derivative and 25.3 min for (*R,R*)-derivative).

8.2.2.10.5.3. Attempt of enantioselective cyclization of *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** using scalemic sodium alcoholate **129<sub>Na</sub>** at -40 °C

Using general procedure F, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** (326 mg, 1 mmol) reacted with chiral sodium alcoholate formed from NaH (60% in oil, 52 mg, 1.3 mmol) and (1*S*,2*R*)-2-di-*n*-butylamino-1-phenyl-propan-1-ol (343 mg, 1.3 mmol) in dry THF (3 ml) at -40 °C to furnish after 3 h, 37 mg (15%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121** and 261 mg (80%) of starting *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121** : ee = 0% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (*S,S*)-derivative and 25.3 min for (*R,R*)-derivative).

8.2.2.10.5.4. Enantioselective cyclization of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** using scalemic PTC **129a** (general procedure G)

Into a 10 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (326 mg, 1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) were added scalemic PTC **129a** (61 mg, 0.1 mmol) and solid CsOH.H<sub>2</sub>O (1.68 g, 10 mmol) at 0 °C. After 6 h at 0 °C, aq. sat. NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) was added and the reaction mixture extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 90/10) to furnish 186 mg (76%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121'** : (*S,S*)/(*R,R*) : 55.5/44.5, ee = 11% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (*S,S*)-derivative and 25.3 min for (*R,R*)-derivative).

8.2.2.10.5.5. Enantioselective cyclization of *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** using scalemic PTC **129a**

Using general procedure G, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** (326 mg, 1 mmol) reacted with scalemic PTC **129a** (61 mg, 0.1 mmol) and solid CsOH.H<sub>2</sub>O (1.68 g, 10 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) at 0 °C to furnish after 6 h, 200 mg (82%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121'** : (S,S)/(R,R) : 55.7/44.3, ee = 11% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (S,S)-derivative and 25.3 min for (R,R)-derivative).

8.2.2.10.5.6. Enantioselective cyclization of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** using scalemic PTC **129b**

Using general procedure G, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (98 mg, 0.3 mmol) reacted with scalemic PTC **129b** (17 mg, 0.03 mmol) and aq. KOH (50%, 0.44 ml) in dry toluene/dry CHCl<sub>3</sub> (7/3, 1.32 ml) at 0 °C to furnish after 6 h, 31 mg (42%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121'** : (S,S)/(R,R) : 50.9/49.1, ee = <2% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (S,S)-derivative and 25.3 min for (R,R)-derivative).

8.2.2.10.5.7. Enantioselective cyclization of *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** using scalemic PTC **129b**

Using general procedure G, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** (98 mg, 0.3 mmol) reacted with scalemic PTC **129b** (17 mg, 0.03 mmol) and aq. KOH (50%, 0.44 ml) in dry toluene/dry CHCl<sub>3</sub> (7/3, 1.32 ml) at 0 °C to furnish after 6 h, 29 mg (39%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121'** : (S,S)/(R,R) : 50.8/49.2, ee = <2% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (S,S)-derivative and 25.3 min for (R,R)-derivative).

8.2.2.10.5.8. Enantioselective cyclization of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** using scalemic PTC **129c**

Using general procedure G, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (326 mg, 1 mmol) reacted with scalemic PTC **129c** (10 mg, 0.01 mmol) and aq. KOH (50%, 1.5 ml) in dry toluene/dry CHCl<sub>3</sub> (7/3, 4.5 ml) at 0 °C to furnish after 6 h, 174 mg (71%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121'** : (S,S)/(R,R) : 53.5/46.5, ee = 7% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (S,S)-derivative and 25.3 min for (R,R)-derivative).

8.2.2.10.5.9. Enantioselective cyclization of *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** using scalemic PTC **129c**

Using general procedure G, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** (326 mg, 1 mmol) reacted with scalemic PTC **129c** (10 mg, 0.01 mmol) and aq. KOH (50%, 1.5 ml) in dry toluene/dry CHCl<sub>3</sub> (7/3, 4.5 ml) at 0 °C to furnish after 6 h, 210 mg (86%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121'** : (*S,S*)/(*R,R*) : 52.5/47.5, ee = 5% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (*S,S*)-derivative and 25.3 min for (*R,R*)-derivative).

8.2.2.10.5.10. Enantioselective cyclization of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** using scalemic PTC **130a**

Using general procedure G, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (326 mg, 1 mmol) reacted with scalemic PTC **130a** (9.1 mg, 0.01 mmol) and aq. KOH (50%, 2 ml) in dry toluene (6 ml) at 0 °C to furnish after 6 h, 177 mg (72%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121'** : (*S,S*)/(*R,R*) : 47.9/52.1, ee = 4% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (*S,S*)-derivative and 25.3 min for (*R,R*)-derivative).

8.2.2.10.5.11. Enantioselective cyclization of *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** using scalemic PTC **130a**

Using general procedure G, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** (326 mg, 1 mmol) reacted with scalemic PTC **130a** (9.1 mg, 0.01 mmol) and aq. KOH (50%, 2 ml) in dry toluene (6 ml) at 0 °C to furnish after 6 h, 146 mg (60%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121'** : (*S,S*)/(*R,R*) : 50.4/49.6, ee = <1% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (*S,S*)-derivative and 25.3 min for (*R,R*)-derivative).

8.2.2.10.5.12. Enantioselective cyclization of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** using scalemic PTC **130b**

Using general procedure G, *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (326 mg, 1 mmol) reacted with scalemic PTC **130b** (9.1 mg, 0.01 mmol) and aq. KOH (50%, 2 ml) in dry toluene (6 ml) at 0 °C to furnish after 6 h, 208 mg (85%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121'** : (*S,S*)/(*R,R*) : 64.8/35.2, ee = 30% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (*S,S*)-derivative and 25.3 min for (*R,R*)-derivative).

### 8.2.2.10.5.13. Enantioselective cyclization of *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** using scalemic PTC **130b**

Using general procedure G, *cis*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **124c'** (326 mg, 1 mmol) reacted with scalemic PTC **130b** (9.1 mg, 0.01 mmol) and aq. KOH (50%, 2 ml) in dry toluene (6 ml) at 0 °C to furnish after 6 h, 183 mg (75%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121'** : (*S,S*)/(*R,R*) : 63.6/36.4, ee = 27% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 ml/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (*S,S*)-derivative and 25.3 min for (*R,R*)-derivative).

### 8.2.2.10.6. Asymmetric version

#### 8.2.2.10.6.1. Enantioselective cyclization of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>**

Into a 50 ml round-bottomed flask under Ar, was added (*S,S*)-3,4,5-trifluorophenyl-NAS bromide **130b** (34.4 mg, 0.038 mmol) to a stirred solution of *trans*-4,6-dibromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohexane-1,3-dione **10<sub>trans</sub>** (1.24 g, 3.8 mmol) in toluene (25 ml). The solution was cooled to 0 °C before adding aq. KOH (50%, 7.6 ml) and the reaction mixture was stirred at 0 °C. After 6 h, the reaction mixture was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) and extracted with ether (4 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with water (10 ml) and brine (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 90/10) to furnish 790 mg (85%) of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**121'** : (*S,S*)/(*R,R*) : 64.9/35.1, ee = 30% (chiral HPLC [column: DAICEL CHIRALPAK OD-H; solvent: hexane/*i*-propanol = 99.5/0.5; flow rate: 0.8 mL/min; detection: 217 nm]: 22.8 min for (*S,S*)-derivative and 25.3 min for (*R,R*)-derivative).

#### 8.2.2.10.6.2. Synthesis of scalemic 1-bromo-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **122'**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (1.19 g, 3.2 mmol) to a stirred solution of 1-bromo-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **121'** ((*S,S*)/(*R,R*) : 64.9/35.1), 784 mg, 3.2 mmol) in MeOH (16 ml). After complete dissolution of cerium salt, the solution was cooled to -78 °C before NaBH<sub>4</sub> (122 mg, 3.2 mmol) was added in one portion. After 1 h at -78 °C, the reaction mixture was poured into an Erlenmeyer flask containing CHCl<sub>3</sub> (20 ml) and aq. HCl (10%, 7ml). The organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with CHCl<sub>3</sub> (4 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 700 mg (88%) of 1-bromo-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **122'**. Spectral properties were identical with those already reported.

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{20} +21.7$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

#### 8.2.2.10.6.3. Synthesis of scalemic 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**15<sub>exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask fitted with a reflux condenser under Ar, was added AIBN (43 mg, 0.26 mmol) to a stirred solution of 1-bromo-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one **122'** (642 mg, 2.6 mmol) in dry benzene (8 ml). A solution of Bu<sub>3</sub>SnH (844 mg, 2.9 mmol) in dry benzene (2 ml) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at reflux. After 4.5 h, the reaction mixture was quenched with water (10 ml) and extracted with ether (4 x 25 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 311 mg (71%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**15<sub>exo</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{20} +40.8$  (*c* 0.92, CHCl<sub>3</sub>), ee = 30%

Literature : (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one :  $[\alpha]_D^{20} +138.4$  (*c* 0.92, CHCl<sub>3</sub>)

#### 8.2.2.10.6.4. Synthesis of scalemic 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**16<sub>exo</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added triethylamine (152 mg, 1.5 mmol) to a stirred solution of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**15<sub>exo</sub>** (ee = 30%, 168 mg, 1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml). The solution was cooled to -10 °C before adding dropwise a solution of methanesulfonyl chloride (138 mg, 1.2 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). After 1.5 h at -10 °C, the reaction mixture was quenched with ice (5 ml) and extracted with ether (3 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 5 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 208 mg (85%) of 4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**16<sub>exo</sub>** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point** : 60 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +16.4$  (*c* 1.11 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 30%

Literature :  $[\alpha]_D^{23} = +55.1$  (*c* 1.11 in CHCl<sub>3</sub>)

#### 8.2.2.10.6.5. Synthesis of scalemic *cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b**

Into a 10 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (681 mg, 6.1 mmol) in dry DMSO (3.5 ml) was added water (33 mg, 1.9 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**16<sub>exo</sub>** (ee = 30%, 197 mg, 0.8 mmol) was added in one portion. A yellow coloration appeared and the reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 50/50). After 0.4 h at r.t., the reaction mixture was poured into a 25 ml Erlenmeyer flask containing ether (10 ml) and ice (2 ml), acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 10 ml).



The combined organic extracts were washed with water (2 x 2 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 122 mg (91%) of *cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point** : 108 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +24.6$  (*c* 1.00 in  $\text{CHCl}_3$ ), ee = 30%

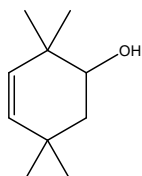
Literature :  $[\alpha]_D^{27} = +83.0$  (*c* 1.75 in  $\text{CHCl}_3$ )

### 8.2.3. Diastereoselective addition on 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol and 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene

#### 8.2.3.1. Diastereoselective addition of bromine

##### 8.2.3.1.1. Synthesis of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a**

Into a 25 ml round-bottomed necked flask fitted with a calcium chloride tube, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enone **11** (760 mg, 5 mmol) in MeOH (15 ml) was added  $\text{NaBH}_4$  (228 mg, 6 mmol) at 0 °C. After 1.3 h, the reaction was quenched with aq. HCl (10%, 10 ml) and extracted with ether (5 x 25 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 628 mg (82%) of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** as a white solid.



**(rac)-131a**

**Aspect** : white volatile solid with odor close to menthol

**Melting point** : 47 °C

**TLC** (pentane/ether : 90/10) :  $R_f = 0.35$

**GC** (program C) :  $R_t = 3.80$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 5.23$  (s, 2H) ; 3.68 (dd,  $J_1 = 11.2$  Hz,  $J_2 = 4.8$  Hz, 1H) ; 1.58 (m, 2H) ; 1.38 (broad, 1H) ; 1.08 (s, 3H) ; 1.02 (s, 3H) ; 1.01 (s, 3H) ; 0.92 (s, 3H)

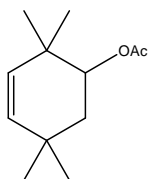
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 134.8$  ; 133.9 ; 73.6 ; 42.1 ; 36.9 ; 34.6 ; 31.0 ; 29.4 ; 27.6 ; 21.3

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3372 ; 3005 ; 2959 ; 2931 ; 2868 ; 1469 ; 1361 ; 1185 ; 1076 ; 1041 ; 912 ; 764 ; 736

Product described in the literature.<sup>163</sup>

#### 8.2.3.1.2. Synthesis of 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**rac**)-**131b**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** (2.31 g, 15 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 ml) was added pyridine (3.56 g, 45 mmol) and DMAP (182 mg, 1.5 mmol). The solution was cooled to 0 °C before adding drop wise freshly distilled acetic anhydride (6.12 g, 60 mmol) diluted with 15 ml of dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. After 1.5 h, the reaction mixture was quenched with aq. HCl (10%, 10 ml) and extracted with ether (4 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/5) to furnish 2.80 g (95%) of 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**rac**)-**131b**.



(**rac**)-**131b**

**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 90/10) : R<sub>f</sub> = 0.53

**GC** (program C) : R<sub>t</sub> = 5.12 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 5.26 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H) ; 5.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H) ; 4.91 (dd, *J*<sub>1</sub> = 10.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.4 Hz, 1H) ; 2.07 (s, 3H) ; 1.61 (m, 2H) ; 1.07 (s, 3H) ; 1.01 (s, 3H) ; 0.98 (s, 6H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 171.0 ; 134.9 ; 133.3 ; 75.9 ; 38.4 ; 35.7 ; 34.3 ; 30.8 ; 29.3 ; 27.6 ; 22.7 ; 21.3

**IR** (film) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3008 ; 2962 ; 2870 ; 1737 ; 1469 ; 1368 ; 1241 ; 1175 ; 1121 ; 1079 ; 1031 ; 958 ; 888 ; 764

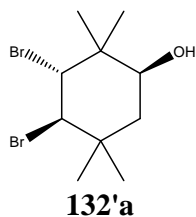
**Mass** : (EI) 196 (M<sup>+</sup>) ; 136 ; 121 ; 110 ; 95

Product described in the literature.<sup>95</sup>

#### 8.2.3.1.3. Addition of bromine to 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** at -95 °C (**general procedure H**)

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** (77 mg, 0.5 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) was added drop wise, at -95°C, a solution of bromine (80 mg, 0.5 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). After 0.25 h at -95 °C, aq. sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (2 ml) was added, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). The organic layer

was decanted, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to yield 151 mg (96 %) of *trans*-3-*cis*-4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanol **132'a** and *cis*-3-*trans*-4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanol **132''a** in a 98.5/1.5 ratio respectively as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 119 °C

**TLC** (pentane/ether : 80/20) :  $R_f = 0.40$

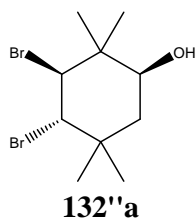
**GC** (program D) :  $R_t = 2.93$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.61$  (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H) ; 4.30 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H) ; 3.78 (dd,  $J_1 = 3.0$  Hz,  $J_2 = 2.8$  Hz, 1H) ; 1.88 (m, 2H) ; 1.56 (s, 1H) ; 1.32 (s, 3H) ; 1.26 (s, 3H) ; 1.15 (s, 3H) ; 1.10 (s, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 75.9$  ; 69.5 ; 66.0 ; 43.9 ; 41.0 ; 39.0 ; 33.3 ; 28.0 ; 25.4 ; 21.5

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3576 ; 2973 ; 2932 ; 2881 ; 1464 ; 1452 ; 1391 ; 1367 ; 1347 ; 1288 ; 1245 ; 1205 ; 1166 ; 1114 ; 1079 ; 1048 ; 1014 ; 998 ; 933 ; 916 ; 881

Product described in the literature.<sup>95</sup>



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 124 °C

**TLC** (pentane/ether : 80/20) :  $R_f = 0.31$

**GC** (program D) :  $R_t = 2.93$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.14$  (s, 2H) ; 3.62 (dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 4.0$  Hz, 1H) ; 1.77 (m, 2H) ; 1.64 (s, 1H) ; 1.26 (s, 3H) ; 1.18 (s, 3H) ; 1.15 (s, 3H) ; 1.04 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 71.7 ; 68.0 ; 67.7 ; 45.2 ; 43.0 ; 38.6 ; 32.4 ; 28.3 ; 22.6 ; 14.0

Product described in the literature.<sup>95</sup>

8.2.3.1.4. Addition of bromine to 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** at  $-78^\circ\text{C}$

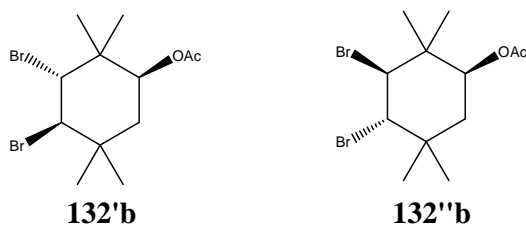
Using general procedure H, starting with 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** (77 mg, 0.5 mmol) at  $-78^\circ\text{C}$  to yield 156 mg (99 %) of *trans*-3-*cis*-4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanol **132'a** and *cis*-3-*trans*-4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanol **132''a** in a 95/5 ratio respectively as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.3.1.5. Addition of bromine to 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** at  $0^\circ\text{C}$

Using general procedure H, starting with 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** (77 mg, 0.5 mmol) at  $0^\circ\text{C}$  to yield 155 mg (99 %) of *trans*-3-*cis*-4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanol **132'a** and *cis*-3-*trans*-4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanol **132''a** in a 88/12 ratio respectively as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.3.1.6. Addition of bromine to 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**rac**)-**131b** at  $-78^\circ\text{C}$

Using general procedure H, starting with 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**rac**)-**131b** (98 mg, 0.5 mmol) at  $-78^\circ\text{C}$  to yield 169 mg (95 %) of 1-acetoxy-*trans*-3-*cis*-4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **132'b** and 1-acetoxy-*cis*-3-*trans*-4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **132''b** in a 88.5/11.5 ratio respectively as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** :  $116^\circ\text{C}$

**TLC** (pentane/ether : 90/10) :  $R_f$  = 0.35 and 0.28

**GC** (program D) :  $R_t$  = 10.72 min. (min.) and 11.10 min. (maj.)

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :

*Major product* :  $\delta$  = 5.04 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1H) ; 4.51 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H) ; 4.27 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H) ; 2.08 (s, 3H) ; 1.91 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H) ; 1.89 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H) ; 1.22 (s, 3H) ; 1.17 (s, 3H) ; 1.16 (s, 3H) ; 1.15 (s, 3H)

*Minor product* :  $\delta$  = 4.84 (dd,  $J_1$  = 12.4 Hz,  $J_2$  = 4.8 Hz, 1H) ; 4.17 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H) ; 4.13 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H) ; 2.06 (s, 3H) ; 1.84 (m, 2H), 1.21 (s, 3H) ; 1.18 (s, 3H) ; 1.16 (s, 3H) ; 1.12 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :

*Major product* :  $\delta$  = 170.9 ; 134.8 ; 133.3 ; 75.9 ; 38.4 ; 35.7 ; 34.3 ; 30.7 ; 29.3 ; 27.6 ; 22.7 ; 21.2

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2989 ; 2973 ; 2940 ; 2879 ; 1735 ; 1464 ; 1451 ; 1432 ; 1393 ; 1373 ; 1351 ; 1240 ; 1198 ; 1163 ; 1076 ; 1060 ; 1022 ; 994

**Mass** : (EI) 217 ; 215 ; 153 ; 149 ; 147 ; 136 ; 135 ; 121 ; 120 ; 119 ; 107

**Elemental analysis** : Calculated : C=40.48% ; H=5.66%

Found : C=41.16% ; H=5.69%

#### 8.2.3.1.7. Addition of bromine to 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**rac**)-**131b** at 0 °C

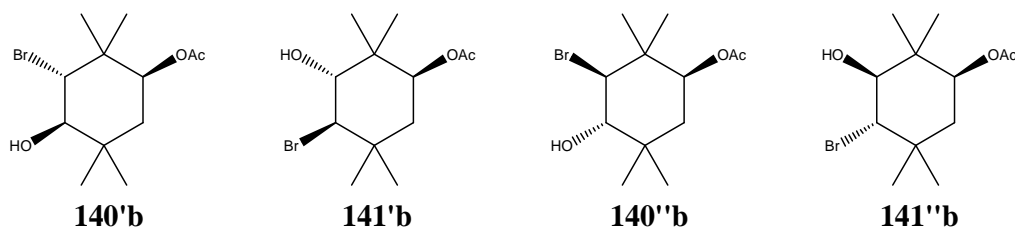
Using general procedure H, starting with 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**rac**)-**131b** (98 mg, 0.5 mmol) at 0 °C to yield 167 mg (94 %) of 1-acetoxy-*trans*-3-*cis*-4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **132'b** and 1-acetoxy-*cis*-3-*trans*-4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **132''b** in a 80.7/19.3 ratio respectively as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.3.2. Diastereoselective addition of hypobromic acid

##### 8.2.3.2.1. Synthesis of 1-acetoxy-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **140b** and 1-acetoxy-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **141b** from 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**rac**)-**131b** using NBS

###### 8.2.3.2.1.1. In *t*-BuOH

Into a 25 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**rac**)-**131b** (98 mg, 0.5 mmol) in *t*-BuOH (5 ml) was added, at 12 °C, water until a saturated solution is obtained (10 ml). Cooling bath was removed, NBS (98 mg, 0.55 mmol) added in one portion and the reaction mixture stirred at r.t. After 0.75 h, the reaction mixture was extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (5 ml) and brine (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 83 mg (57 %) of 1-acetoxy-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **140b** and 1-acetoxy-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **141b** as a white solid. Ratio (**140'b**/**141'b**/**140''b**+**141''b**) : 54/30/16). The main by-product was 1-acetoxy-3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **132b** (6%).



**Aspect** : white solid

**TLC** (pentane/ether : 70/30) :  $R_f$  = 0.32 and 0.29

**GC** (program D) :  $R_t$  = 8.82 min. (**140''b+141''b**) ; 9.16 min. (**140'b**) ; 9.20 min. (**141'b**)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :

**140'b** :  $\delta$  = 4.84 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1H) ; 4.40 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H) ; 3.59 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H) ; 2.04 (s, 3H) ; 1.84-1.50 massif (3 x 1H) ; 1.20-0.9 (4s, 4 x 3H)

**141'b** :  $\delta$  = 4.72 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1H) ; 4.15 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H) ; 3.84 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H) ; 2.05 (s, 3H) ; 1.84-1.50 massif (3 x 1H) ; 1.20-0.9 (4s, 4 x 3H)

**140''b+141''b** :  $\delta$  = 4.79 (massif, 2 x 1H) ; 4.00 (2 x d,  $J$  = 15.7 Hz, 2 x 1H) ; 3.48 (2 x d,  $J$  = 15.7 Hz, 2 x 1H) ; 2.05 (2 x s, 2 x 3H) ; 1.84-1.50 massif (6H) ; 1.20-0.9 (8 x 3H)

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3504 ; 2975 ; 2937 ; 2891 ; 1712 ; 1469 ; 1380 ; 1253 ; 1165 ; 1129 ; 1086 ; 1020 ; 992 ; 971 ; 921 ; 874 ; 809 ; 761 ; 717 ; 679 ; 633 ; 607 ; 521

#### 8.2.3.2.1.2. In DMSO

Into a 5 ml round-bottomed necked flask, protected from light and under Ar, to a stirred solution of 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**rac**)-**131b** (196 mg, 1 mmol) in DMSO (2.2 ml) was added water (36 mg, 2 mmol). The reaction mixture was cooled to 10 °C and NBS (356 mg, 2 mmol) was added by portion and the reaction mixture stirred at r.t. After 7 days, water was added (20 ml) and the reaction mixture was extracted with ether (4 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with an aq. sat. solution of thiosulfate (5 ml) and brine (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 90/10) to furnish 38 mg (26 %) of 1-acetoxy-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **140b** and 1-acetoxy-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **141b**. Ratio (**140'b/141'b/140''b+141''b** : 54/35/11) as a white solid. The main by-product was 1-acetoxy-3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **132b** (27%). Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.3.2.1.3. In DME

Into a 5 ml round-bottomed necked flask, protected from light and under Ar, to a stirred solution of 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**rac**)-**131b** (196 mg, 1 mmol) in a mixture of DME (2 ml) and water (0.5 ml), NBS (712 mg, 4 mmol) was added by portion and the reaction mixture stirred at r.t. After 7 days, water was added (20 ml) and the reaction mixture was extracted with ether (4 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with an aq. sat. solution of thiosulfate (5 ml) and brine (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 50 mg (34 %) of 1-acetoxy-3-bromo-4-

hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **140b** and 1-acetoxy-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **141b**. Ratio (**140'b/141'b/140''b+141''b** : 50/32/18) as a white solid. The main by-product was 1-acetoxy-3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **132b** (19%). Spectral properties were identical with those already reported.

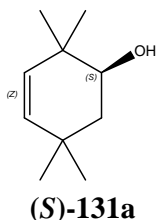
#### 8.2.3.2.1.4. In acetone

Into a 5 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of 1-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**rac**)-**131b** (78 mg, 0.4 mmol) in a mixture of acetone (0.4 ml) and water (1.6 ml), NBS (106 mg, 0.6 mmol) was added in one portion and the reaction mixture stirred at r.t. After 7 days, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), washed with water (2 x 5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 90/10) to furnish 126 mg (86 %) of 1-acetoxy-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **140b** and 1-acetoxy-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane **141b** as a white solid. Ratio (**140'b/141'b/140''b+141''b** : 55/32/13). Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.3.2.2. Synthesis of (1*R*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b** from (1*S*)-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**S**)-**131b** using NBS

##### 8.2.3.2.2.1. Synthesis of (S)-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**S**)-**131a** with (-)-Ipc<sub>2</sub>BCl, “neat”

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under a bell of Ar, to 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enone **11** (3.04 g, 20 mmol) was added (-)-Ipc<sub>2</sub>BCl (6.74 g, 21 mmol) and the solution was stirred at r.t. After 3 days, liberated α-pinene was removed by vacuum (0.1 mmHg) at 40 °C. Dry ether (70 ml) was added followed by diethanolamine (4.63 g, 44 mmol) and the solution stirred for 2 h at r.t. The white precipitate appeared was filtered through a Büchner funnel and the filter cake was washed with dry ether (4 x 25 ml). The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/5) to furnish 2.61 g (85 %) of (S)-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**S**)-**131a**. Spectral properties were identical with those already reported.

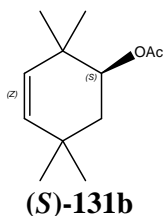


**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{20} = -64.1$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

##### 8.2.3.2.2.2. Synthesis of (1*S*)-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**S**)-**131b** from (S)-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**S**)-**131a**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of (S)-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**S**)-**131a** (2.310 g, 15 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 ml) was added pyridine (3.555 g, 45 mmol) and DMAP (182 mg, 1.5 mmol). The solution was cooled to 0 °C before adding drop wise freshly distilled acetic anhydride (6.120 g, 60

mmol) diluted with 15 ml of dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . After 1.5 h, the reaction mixture was quenched with aq. HCl (10%, 10 ml) and extracted with ether (4 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 10 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/5) to furnish 2.803 g (95%) of (1*S*)-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**S**)-**131b**. Spectral properties were identical with those already reported.



**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.9$  (*c* 1.0 in  $\text{CHCl}_3$ )

#### 8.2.3.2.2.3. Synthesis of (1*S*)-acetoxy-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane (**S**)-**140b** and (1*S*)-acetoxy-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane (**S**)-**141b**

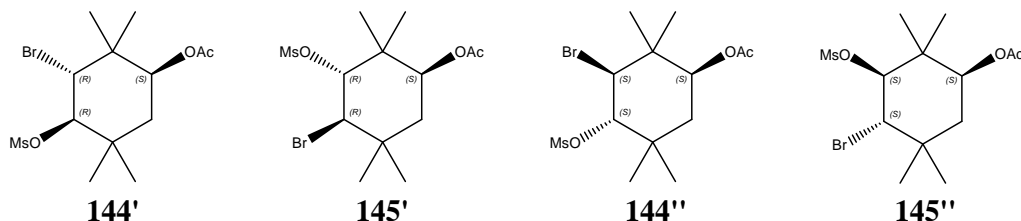
Into a 100 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of (1*S*)-acetoxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-ene (**S**)-**131b** (2.74 g, 14 mmol) in acetone (14 ml) and water (56 ml), NBS (3.74 g, 21 mmol) was added in one portion and the reaction mixture stirred at r.t. After 6.5 days, the reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 30 ml). The combined organic extracts were washed with a sat. aq. solution of thiosulfate (10 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/05 to 70/30) to furnish 3.57 g (87%) of (1*S*)-acetoxy-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane (**S**)-**140b** and (1*S*)-acetoxy-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane (**S**)-**141b**. Ratio (**140'b**/**141'b**/**140''b**+**141''b** : 55/32/13). Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.3.2.2.4. Synthesis of (1*S*)-acetoxy-3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane (**S**)-**144** and (1*S*)-acetoxy-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane (**S**)-**145**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of (1*S*)-acetoxy-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane (**S**)-**140b** and (1*S*)-acetoxy-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane (**S**)-**141b** (**140'b**/**141'b**/**140''b**+**141''b** : 55/32/13, 3.38 g, 11.5 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) were added  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.32 g, 23 mmol) and DMAP (278 mg, 2.3 mmol). The solution was cooled to  $-10^\circ\text{C}$  before adding dropwise a solution mesylchloride (2.64 g, 23 mmol) diluted with dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). After 0.5 h at  $-10^\circ\text{C}$  and 5 h at r.t., water (30 ml) was added and the reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 10 ml), sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) and brine (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 3.37 g (79%) of (1*S*)-acetoxy-3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane (**S**)-**144** and (1*S*)-



acetoxy-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane (**144'**/**145'**/**144''**+**145''** : 54/33/13). (**S**)-**145**. Ratio



**Aspect** : white solid

**TLC** (pentane/ether : 50/50) :  $R_f$  = 0.40

**GC** (program D) :  $R_t$  = 13.8 min. (**144''**+**145''**) ; 14.1 min. (**144'**) ; 14.3 min. (**145'**)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :

**144'** :  $\delta$  = 4.85 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H) ; 4.77 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H) ; 3.42 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H) ; 3.24 (s, 3H) ; 2.06 (s, 3H) ; 1.90-1.50 massif (3 x 1H) ; 1.25-1.00 (4s, 4 x 3H)

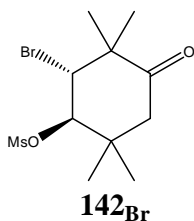
**145'** :  $\delta$  = 5.02 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H) ; 4.81 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 1H) ; 4.17 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H) ; 3.26 (s, 3H) ; 2.07 (s, 3H) ; 1.90-1.50 massif (3 x 1H) ; 1.25-1.00 (4s, 4 x 3H)

**144''**+**145''** :  $\delta$  = 4.82 (massif, 2 x 1H) ; 4.69 (2 x d,  $J$  = 11.0 Hz, 2 x 1H) ; 4.07 (2 x d,  $J$  = 11.0 Hz, 2 x 1H) ; 3.26 (2 x s, 2 x 3H) ; 2.06 (2 x s, 2 x 3H) ; 1.90-1.50 massif (6H) ; 1.25-1.00 (8 x 3H)

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2978 ; 2939 ; 1735 ; 1466 ; 1375 ; 1347 ; 1240 ; 1168 ; 1123 ; 1098 ; 1024 ; 957 ; 897 ; 826 ; 777 ; 739 ; 716 ; 668 ; 632 ; 563 ; 540 ; 524 ; 505

#### 8.2.3.2.2.5. Synthesis of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Br</sub>** and 4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **143<sub>Br</sub>**

Into a 50 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of (1*S*)-acetoxy-3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane (**S**)-**144** and (1*S*)-acetoxy-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane (**S**)-**145** (**144'**/**145'**/**144''**+**145''** : 54/33/13, 2.97 g, 8 mmol) in dry THF/dry MeOH mixture (1/1, 20 ml) were added, at 0 °C,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.52 g, 40 mmol). After 1.25 h at 0 °C and 4 h at r.t., water was added (20 ml) and the reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 20 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was diluted in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) and PDC (3.46 g, 9.2 mmol) and powdered molecular sieves 4Å (3.46 g) mixed together were added at 0 °C. After 2 h at 0 °C and 3 h at r.t., the reaction mixture was filtered through celite, the celite cake was washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 ml) and the filtrate was concentrated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (ether) to furnish 2.04 g (78 %) of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Br</sub>** and 4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **143<sub>Br</sub>** in a 64/36 ratio.



**Aspect :** white solid

**Melting point :** 175 °C

**TLC** (pentane/ether : 70/30) : R<sub>f</sub> = 0.24

**GC** (program D) : 11.59 min.

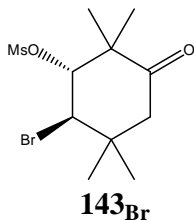
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 5.06 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H) ; 4.20 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H) ; 3.28 (s, 3H) ; 2.77 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H) ; 2.20 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H) ; 1.31 (s, 3H) ; 1.26 (s, 3H) ; 1.24 (s, 3H) ; 0.89 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 207.4 ; 87.4 ; 62.7 ; 51.4 ; 48.9 ; 39.7 ; 38.8 ; 28.9 ; 23.8 ; 23.4 ; 19.9

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3323 ; 2983 ; 2940 ; 1717 ; 1466 ; 1389 ; 1374 ; 1346 ; 1327 ; 1248 ; 1174 ; 1129 ; 962 ; 939 ; 901 ; 882 ; 823 ; 770 ; 736 ; 668 ; 608 ; 565 ; 522

**Mass** : (EI) 247 ; 232 ; 230 ; 190 ; 188 ; 163 ; 152 ; 151 ; 124 ; 123 ; 110 ; 109

Product described in the literature.<sup>95</sup>



**Aspect :** white solid

**Melting point :** 169 °C

**TLC** (pentane/ether : 70/30) : R<sub>f</sub> = 0.19

**GC** (program D) : 11.94 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 4.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H) ; 4.40 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H) ; 3.27 (s, 3H) ; 2.72 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H) ; 2.36 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H) ; 1.30 (s, 3H) ; 1.24 (s, 3H) ; 1.20 (s, 3H) ; 0.99 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 208.3 ; 88.0 ; 63.0 ; 52.2 ; 49.6 ; 39.6 ; 36.8 ; 31.0 ; 22.0 ; 21.7 ; 21.0

**IR** (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2984 ; 2936 ; 1710 ; 1463 ; 1347 ; 1326 ; 1167 ; 1127 ; 948 ; 912 ; 875 ; 832 ; 798 ; 769 ; 711 ; 668 ; 567 ; 530 ; 520

**Mass** : (EI) 232 ; 230 ; 190 ; 188 ; 179 ; 163 ; 151 ; 135 ; 123 ; 110 ; 109

Product described in the literature.<sup>95</sup>

8.2.3.2.2.6. Synthesis of (1*R*,3*S*)-*cis*-chrysanthemic (**1R**)-**2b** from a mixture of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142Br** and 4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **143Br** using "Gassman reagent" in dry THF

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (851 mg, 7.6 mmol) in dry THF (8 ml) was added water (42 mg, 2.3 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, a solution of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142Br** and 4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **143Br** (64/36, 327 mg, 1 mmol) in dry THF (4 ml) was added dropwise. A yellow coloration appeared and the reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 40/60). After 2.5 h at r.t., ice (15 ml) was added, the reaction mixture acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 108 mg (64%) of (1*R*,3*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

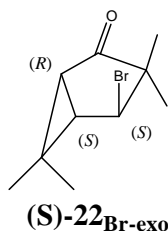
**Melting point** : 108 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +62.9$  (*c* 1.00 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 76%

Literature :  $[\alpha]_D^{27} = +83.0$  (*c* 1.75 in CHCl<sub>3</sub>)

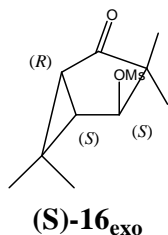
8.2.3.2.2.7. Synthesis of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**R**)-**22Br-*exo*** and (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**R**)-**16<sub>exo</sub>**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142Br** and 4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **143Br** (64/36, 1.12 g, 3.4 mmol) in dry THF (50 ml) was added drop wise, at 0 °C, a solution of KHMDS (0.5M in toluene, 8.3 ml, 4.1 mmol). After 0.5 h, sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) and water (5 ml) were added and the reaction mixture was extracted with ether (4 x 20 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/5 to 60/40) to furnish 400 mg (80 %) of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**R**)-**22Br-*exo*** and 230 mg (77%) of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**R**)-**16<sub>exo</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.



**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +12.9$  (*c* 1.00 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 73%

Literature :  $[\alpha]_D^{23} = +17.7$  (*c* 1.75 in CHCl<sub>3</sub>)



**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +44.6$  (*c* 1.11 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 81%

Literature :  $[\alpha]_D^{23} = +55.1$  (*c* 1.11 in CHCl<sub>3</sub>)

8.2.3.2.2.8. Synthesis of (1*R*,3*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b** from (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**R**)-**22<sub>Br-exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) in dry THF (4 ml) was added water (21 mg, 1.2 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, a solution of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**R**)-**22<sub>Br-exo</sub>** (116 mg, 0.5 mmol) in dry THF (2 ml) was added dropwise. The reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 60/40). After 0.3 h at r.t., ice (10 ml) was added, the reaction mixture acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) and extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 77 mg (92%) of (1*R*,3*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point** : 108 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +61.2$  (*c* 1.00 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 74%

Literature :  $[\alpha]_D^{27} = +83.0$  (*c* 1.75 in CHCl<sub>3</sub>)

8.2.3.2.2.9. Synthesis of (1*R*,3*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b** from (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**R**)-**16<sub>exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry DMSO

Into a 10 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) in dry DMSO (3 ml) was added water (21 mg, 1.2 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**R**)-**16<sub>exo</sub>** (123 mg, 0.5 mmol) was added in one portion. A yellow coloration appeared and the reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 60/40). After 0.4 h at r.t., the reaction mixture was poured into a 25 ml Erlenmeyer flask containing ether (10 ml) and ice (2 ml), acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 65 mg (77%) of (1*R*,3*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point** : 108 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +68.0$  (*c* 1.00 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 82%

Literature :  $[\alpha]_D^{27} = +83.0$  (*c* 1.75 in CHCl<sub>3</sub>)

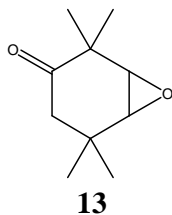
#### 8.2.4. Diastereoselective epoxydation of (1*S*)-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**S**)-**131a**

##### 8.2.4.1. Synthesis of (1*R*)- and (1*S*)-*cis*-chrysanthemic acids (**1R**)-**2b** and (**1S**)-**2b**

###### 8.2.4.1.1. Synthesis of β-iodo-silyloxy-cyclohexenyles

###### 8.2.4.1.1.1. Synthesis of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13**

Into a 250 ml round-bottomed necked flask fitted with a calcium chloride tube, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enone **11** (1.68 g, 11 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (110 ml) were added sodium bicarbonate (3.70 g, 44 mmol) and *m*-CPBA (70%, 5.43 g, 22 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 40 h, aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> solution (20 ml) was added, the organic layer decanted and the aqueous layer extracted with pentane (3 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with aq. sat. sodium thiosulfate solution (15 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> solution (15 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 90/10) to furnish 1.51 g (82%) of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13**.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 60/40) :  $R_f = 0.63$

**GC** (program B) :  $R_t = 3.60$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 3.05$  (dd,  $J_1 = 4.0$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 1H) ; 2.99 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H) ; 2.48 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H) ; 1.87 (dd,  $J_1 = 14.2$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 1H) ; 1.21 (s, 3H) ; 1.17 (s, 3H) ; 1.16 (s, 3H) ; 0.98 (s, 3H)

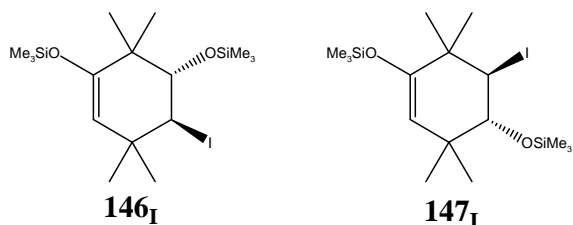
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 212.9$  ; 61.6 ; 60.6 ; 47.3 ; 42.3 ; 34.2 ; 27.8 ; 24.8 ; 23.8 ; 22.8

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2966 ; 2935 ; 2912 ; 2873 ; 1711 ; 1469 ; 1448 ; 1414 ; 1391 ; 1368 ; 1295 ; 1260 ; 1216 ; 1177 ; 1168 ; 1141 ; 1094 ; 1055 ; 1008 ; 965 ; 942

Product described in the literature.<sup>95</sup>

8.2.4.1.1.2. One-pot synthesis of 4-iodo-3,3,6,6-tetramethyl-1,5-bis-trimethylsilanyloxy-cyclohexanene **146<sub>I</sub>** and 5-iodo-3,3,6,6-tetramethyl-1,4-bis-trimethylsilanyloxy-cyclohexanene **147<sub>I</sub>** from 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (34 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) was added drop wise a solution of LiTMP (0.3M in THF, 0.67 ml, 0.2 mmol) at  $-78$  °C. After 0.3 h, iodotrimethylsilane (79 mg, 0.4 mmol) was added and the reaction mixture stirred at  $-78$  °C for 1 h and at r.t. for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 100/0 to 98/2) to furnish 53 mg (60%) of 4-iodo-3,3,6,6-tetramethyl-1,5-bis-trimethylsilanyloxy-cyclohexanene **146<sub>I</sub>** and 5-iodo-3,3,6,6-tetramethyl-1,4-bis-trimethylsilanyloxy-cyclohexanene **147<sub>I</sub>** in a 37/63 ratio respectively.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 90/10) :  $R_f = 0.36$

**GC** (program D) :  $R_t = 9.96$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :

**146<sub>I</sub>** :  $\delta = 4.58$  (s, 1H) ; 4.32 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H) ; 3.77 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H) ; 1.15 (s, 3H) ; 1.09 (s, 6H) ; 0.96 (s, 3H) ; 0.26 (s, 9H) ; 0.18 (s, 9H)

**147<sub>I</sub>** :  $\delta = 4.44$  (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H) ; 4.38 (s, 1H) ; 3.67 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H) ; 1.20 (s, 3H) ; 1.14 (s, 3H) ; 1.05 (s, 3H) ; 0.91 (s, 3H) ; 0.25 (s, 9H) ; 0.19 (s, 9H)

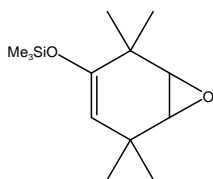
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 153.6 ; 149.4 ; 125.5 ; 125.0 ; 111.8 ; 108.6 ; 78.1 ; 77.3 ; 56.2 ; 55.5 ; 43.4 ; 42.6 ; 38.4 ; 36.4 ; 33.3 ; 30.4 ; 29.8 ; 28.3 ; 27.0 ; 25.4 ; 23.8 ; 20.4 ; 1.4 ; 0.4

**Mass** : (EI) 313 ; 225 ; 223 ; 197 ; 185 ; 133 ; 131 ; 127 ; 107 ; 75 ; 73

**Mass** : (HMRS) : found  $\text{M}^+$ , 440.1075 ;  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}_2\text{I}$  requires  $\text{M}$ , 440.1064

#### 8.2.4.1.1.3. Synthesis of trimethyl-(2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yloxy)silane **148**

Into a 25 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (336 mg, 2 mmol) in dry THF (6 ml) was added drop wise a solution of LiHMDS (1.0 M in THF, 2.2 ml, 2.2 mmol) and the reaction mixture was stirred 0.3 h at  $-78^\circ\text{C}$  before adding drop wise a solution of chlorotrimethylsilane (435 mg, 4 mmol) in dry THF (2 ml). The reaction mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 0.2 h and was then allowed to warm slowly (5 h) to room temperature. The reaction mixture was quenched with aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) and extracted with ether (4 x 25 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/05) to furnish 379 mg (79%) of trimethyl-(2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yloxy)silane.



**148**

**Aspect** : pale yellow liquid

**TLC** (pentane/ether : 80/20) :  $R_f$  = 0.63

**GC** (program B) :  $R_t$  = 5.38 min.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.19 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H) ; 2.95 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H) ; 2.90 (dd,  $J_1$  = 3.9 Hz,  $J_2$  = 2.0 Hz, 1H) ; 1.15 (s, 3H) ; 1.11 (s, 3H) ; 1.10 (s, 3H) ; 1.07 (s, 3H) ; 0.16 (s, 9H)

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 151.1 ; 107.8 ; 62.5 ; 61.0 ; 35.7 ; 33.8 ; 28.1 ; 27.1 ; 25.1 ; 22.7 ; 0.44

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2962 ; 2908 ; 2869 ; 1734 ; 1666 ; 1472 ; 1360 ; 1339 ; 1254 ; 1214 ; 1149 ; 1119 ; 913 ; 874 ; 847 ; 758

Product described in the literature.<sup>95</sup>

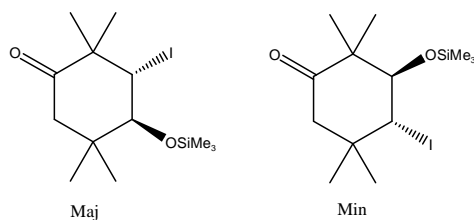
#### 8.2.4.1.1.4. Opening of trimethyl-(2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yloxy)silane **148** using Me<sub>3</sub>SiI

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of trimethyl-(2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yloxy)silane **148** (95 mg, 0.4 mmol) in dry THF (1 ml) was added drop wise iodotrimethylsilane (79 mg, 0.4 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 0.5 h and at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 97/03 to 50/50) to furnish 128 mg (73%) of 4-iodo-3,3,6,6-tetramethyl-1,5-bis-trimethylsilanyloxy-cyclohexanene **146<sub>I</sub>** and 5-iodo-3,3,6,6-tetramethyl-1,4-bis-trimethylsilanyloxy-cyclohexanene **147<sub>I</sub>** in a 58/42 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.1.2. Opening of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13**

##### 8.2.4.1.2.1. With Me<sub>3</sub>SiI

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (1.68 g, 10 mmol) in THF (17 ml) was added drop wise iodotrimethylsilane (2.00 g, d = 1.4, 1.43 ml, 10 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h and at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/05) to furnish 2.87 g (78%) of 3-iodo-2,2,5,5-tetramethyl-4-trimethylsilanyloxy-cyclohexanone and 4-iodo-2,2,5,5-tetramethyl-3-trimethylsilanyloxy-cyclohexanone in a 51/49 ratio respectively as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 68 °C

**TLC** (pentane/ether : 80/20) : R<sub>f</sub> = 0.53

**GC** (program D) : R<sub>t</sub> = 10.08 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :

*Major product* : δ = 4.26 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H) ; 3.98 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H) ; 2.65 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H) ; 2.06 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H) ; 1.27 (s, 3H) ; 1.19 (s, 3H) ; 1.08 (s, 3H) ; 0.77 (s, 3H) ; 0.28 (s, 9H)

*Minor product* : δ = 4.47 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H) ; 3.82 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H) ; 2.75 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H) ; 2.30 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H) ; 1.19 (s, 3H) ; 1.14 (s, 3H) ; 1.07 (s, 3H) ; 0.96 (s, 3H) ; 0.26 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 212.1 ; 207.8 ; 81.4 ; 80.3 ; 54.5 ; 52.1 ; 51.3 ; 49.2 ; 47.9 ; 40.1 ; 36.7 ; 34.3 ; 30.2 ; 27.5 ; 25.8 ; 24.2 ; 22.5 ; 20.0 ; 18.9 ; 1.6 ; 1.4



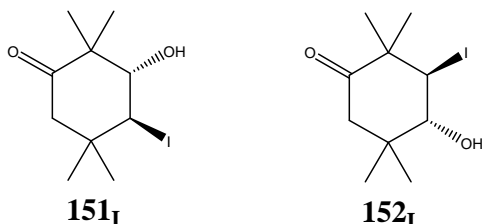
**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3408 ; 2969 ; 1708 ; 1462 ; 1386 ; 1367 ; 1250 ; 1110 ; 1064 ; 1003 ; 886 ; 837 ; 756 ; 728 ; 639 ; 608

**Mass** : (EI) 353 ; 283 ; 242 ; 241 ; 185 ; 157 ; 151 ; 144 ; 123 ; 109 ; 103

**Elemental analysis** : Calculated : C=42.39% ; H=6.84%

Found : C=42.18% ; H=6.63%

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3-iodo-2,2,5,5-tetramethyl-4-trimethylsilyloxy-cyclohexanone and 4-iodo-2,2,5,5-tetramethyl-3-trimethylsilyloxy-cyclohexanone (51/49, 790 mg, 2.2 mmol) in MeOH (10 ml) was added aq. HCl (10%, 5 drops) and the reaction mixture stirred at room temperature. After 2 h, MeOH was evaporated under reduce pressure, water (5 ml) was added and extracted with  $\text{CHCl}_3$  (5 x 10 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 640 mg (100%) of 3-hydroxy-4-iodo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>I</sub>** and 4-hydroxy-3-iodo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>I</sub>** in a 49/51 ratio respectively as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 95 °C

**TLC** (pentane/ether : 80/20) :  $R_f$  = 0.15

**GC** (program D) :  $R_t$  = 7.76 min. (**152<sub>I</sub>**) and 8.03 min. (min)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.62 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, **151<sub>I</sub>**) ; 4.37 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, **152<sub>I</sub>**) ; 3.93 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, **152<sub>I</sub>**) ; 3.75 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H, **151<sub>I</sub>**) ; 2.77 (dd,  $J_1$  = 14.0 Hz,  $J_2$  = 0.7 Hz, 1H, **151<sub>I</sub>**) ; 2.65 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H, **152<sub>I</sub>**) ; 2.35 (broad, 1H, **151<sub>I</sub>**) ; 2.33 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H, **152<sub>I</sub>**) ; 2.23 (broad, 1H, **152<sub>I</sub>**) ; 2.09 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H, **151<sub>I</sub>**) ; 1.27 (s, 3H) ; 1.22 (s, 3H) ; 1.19 (s, 6H) ; 1.18 (s, 3H) ; 1.14 (s, 3H) ; 0.98 (s, 3H) ; 0.81 (s, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 211.6 ; 207.2 ; 78.0 ; 77.3 ; 57.9 ; 57.5 ; 51.5 ; 50.7 ; 49.4 ; 47.9 ; 39.0 ; 37.0 ; 33.7 ; 29.4 ; 27.2 ; 25.7 ; 24.2 ; 22.0 ; 19.1 ; 18.3

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3408 ; 2972 ; 1690 ; 1459 ; 1385 ; 1368 ; 1315 ; 1238 ; 1108 ; 1069 ; 1044 ; 856 ; 733 ; 610

**Mass** : (EI)

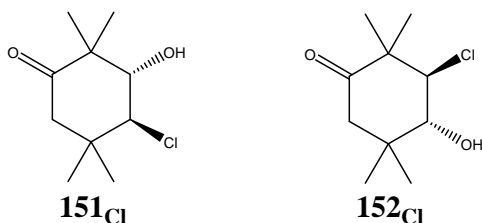
**151<sub>I</sub>** : 296 ( $\text{M}^+$ ) ; 211 ; 170 ; 169 ; 168 ; 151 ; 139 ; 127 ; 123 ; 113 ; 109

**152<sub>I</sub>** : 169 ; 152 ; 151 ; 127 ; 123 ; 113 ; 109

**Mass** : (HMRS) : found  $M^+$ , 296.0267 ;  $C_{10}H_{17}O_2I$  requires  $M$ , 296.0273

#### 8.2.4.1.2.2. With HCl

Into a 100 ml round-bottomed necked flask, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (1.68 g, 10 mmol) in THF (48 ml) was added aq. HCl (36%, 2.02 g, 20 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 3 h, water was added (30 ml) and the reaction mixture extracted with  $CH_2Cl_2$  (4 x 50 ml). The combined organic extracts were dried over  $MgSO_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/05 to 50/50) to furnish 1.53 g (75%) of 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** and 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>** in a 34/66 ratio respectively as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 131 °C

**TLC** (pentane/ether : 50/50) :  $R_f$  = 0.60

**GC** (program D) :  $R_t$  = 5.60 min. (**152<sub>Cl</sub>**) and 5.84 min. (**151<sub>Cl</sub>**)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :

**151<sub>Cl</sub>** :  $\delta$  = 4.16 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H) ; 3.59 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H) ; 2.69 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H) ; 2.48 (broad, 1H) ; 2.24 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H) ; 1.21 (s, 3H) ; 1.19 (s, 3H) ; 1.16 (s, 3H) ; 0.93 (s, 3H)

**152<sub>Cl</sub>** :  $\delta$  = 3.91 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H) ; 3.81 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H) ; 2.65 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H) ; 2.41 (broad, 1H) ; 2.14 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H) ; 1.24 (s, 3H) ; 1.20 (s, 3H) ; 1.18 (s, 3H) ; 0.85 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 211.1 ; 210.0 ; 76.9 ; 76.6 ; 73.8 ; 73.5 ; 51.6 ; 51.1 ; 50.4 ; 49.7 ; 37.4 ; 36.9 ; 29.5 ; 28.7 ; 22.4 ; 21.8 ; 21.7 ; 20.5 ; 19.5 ; 18.9

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3517 ; 2977 ; 2940 ; 2893 ; 1699 ; 1461 ; 1387 ; 1366 ; 1246 ; 1197 ; 1122 ; 1054 ; 998 ; 903 ; 866 ; 820 ; 761 ; 673 ; 613

**Mass** : (EI)

**152<sub>Cl</sub>** : 206 ( $M^+$ ) ; 204 ( $M^+$ ) ; 169 ; 158 ; 146 ; 144 ; 139 ; 121 ; 119 ; 114 ; 105 ; 103 ; 101

**151<sub>Cl</sub>** : 206 ( $M^+$ ) ; 204 ( $M^+$ ) ; 169 ; 168 ; 153 ; 123 ; 113 ; 109

**Elemental analysis** : Calculated : C=58.68% ; H=8.37%

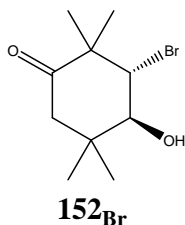
Found : C=58.86% ; H=8.63%

8.2.4.1.2.3. With 1 equivalent of  $\text{TiCl}_4$  at room temperature in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 

A solution of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (168 mg, 1 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) was added drop wise at room temperature to a solution of titanium tetrachloride (190 mg, 1 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 72 h at room temperature, the reaction mixture was poured into an Erlenmeyer flask containing aq. saturated  $\text{NaHCO}_3$  (4 ml) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml). The organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 188 mg (92 %) of a mixture of 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** and 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>** in a 42/58 ratio respectively as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.4.1.2.4. With 0.5 equivalent of  $\text{TiBr}_4$  at room temperature in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of titanium tetrabromide (1.84 g, 5 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) was added drop wise a solution of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (1.68 g, 10 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 2 h, the reaction mixture was poured into an Erlenmeyer flask containing aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  (40 ml) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml). The organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 2.39 g (96%) of 3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Br</sub>** and 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** in a 57/43 ratio respectively as a white solid.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 104 °C

**TLC** (pentane/ether : 50/50) :  $R_f$  = 0.42

**GC** (program D) : 6.48 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.12 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H) ; 3.89 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H) ; 2.66 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H) ; 2.37 (broad, 1H) ; 2.12 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H) ; 1.26 (s, 3H) ; 1.20 (s, 3H) ; 1.18 (s, 3H) ; 0.83 (s, 3H)

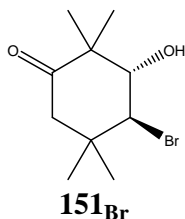
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 212.6 ; 76.5 ; 71.0 ; 51.4 ; 49.5 ; 38.1 ; 28.9 ; 23.6 ; 23.4 ; 18.6

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3420 ; 2991 ; 2970 ; 2957 ; 2933 ; 2899 ; 2872 ; 1693 ; 1461 ; 1451 ; 1408 ; 1386 ; 1367 ; 1339 ; 1317 ; 1272 ; 1248 ; 1199 ; 1171 ; 1140 ; 1125 ; 1100 ; 1078 ; 1045 ; 861

**Mass** : (EI) 169 ; 151 ; 123 ; 113 ; 109

**Elemental analysis** : Calculated : C=48.21% ; H=6.88%

Found : C=48.14% ; H=6.88%



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 112 °C

**TLC** (pentane/ether : 50/50) :  $R_f$  = 0.47

**GC** (program D) : 6.72 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.37 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H) ; 3.68 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H) ; 2.72 (dd,  $J_1$  = 14.4 Hz,  $J_2$  = 0.8 Hz, 1H) ; 2.46 (broad, 1H) ; 2.29 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H) ; 1.21 (s, 3H) ; 1.19 (s, 3H) ; 1.15 (s, 3H) ; 0.96 (s, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 208.0 ; 66.7 ; 66.3 ; 52.6 ; 49.7 ; 40.2 ; 31.9 ; 23.7 ; 23.6 ; 21.0

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3526 ; 2975 ; 2939 ; 2888 ; 1700 ; 1461 ; 1430 ; 1387 ; 1365 ; 1350 ; 1283 ; 1245 ; 1193 ; 1144 ; 1122 ; 1079 ; 1050 ; 997 ; 945 ; 902

**Mass** : (EI) 250 ( $\text{M}^+$ ) ; 248 ( $\text{M}^+$ ) ; 204 ; 202 ; 169 ; 165 ; 163 ; 151 ; 139 ; 136 ; 134 ; 123 ; 109

**Elemental analysis** : Calculated : C=48.21% ; H=6.88%

Found : C=48.14% ; H=6.88%

8.2.4.1.2.5. With 1 equivalent of  $\text{TiBr}_4$  at -78 °C in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of titanium tetrabromide (3.68 g, 10 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) was added drop wise, at -78 °C, a solution of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (1.68 g, 10 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) and the reaction mixture was stirred at -78 °C. After 5 h, the reaction mixture was poured into an Erlenmeyer flask containing aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  (40 ml) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml). The organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 1.37 g (55%) of 3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-

tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Br</sub>** and 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** in a 45/55 ratio respectively as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.1.2.6. With 1 equivalent of TiBr<sub>4</sub> at room temperature in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of titanium tetrabromide (3.68 g, 10 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) was added drop wise, at r.t., a solution of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (1.68 g, 10 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 1 h, the reaction mixture was poured into an Erlenmeyer flask containing aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml). The organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 2.39 g (96%) of 3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Br</sub>** and 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** in a 55/45 ratio respectively as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.1.2.7. With BeCl<sub>2</sub>

Into a 250 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (1.68 g, 10 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) was added beryllium chloride (4.00 g, 50 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 100 h, aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> was added (40 ml), the organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 40 ml). The combined organic extracts were washed with water (10 ml) and brine (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 1.76 g (83%) of 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** and 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>** in a 20/80 ratio respectively as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.1.2.8. With SnCl<sub>2</sub>

Into a 250 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (168 mg, 1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) was added tin (II) chloride (114 mg, 0.6 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 18 h, aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> was added (40 ml), the organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 40 ml). The combined organic extracts were washed with water (10 ml) and brine (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 165 mg (98%) of starting material **13**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.1.2.9. With CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O

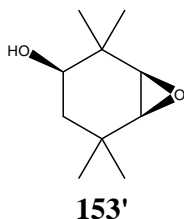
Into a 250 ml round-bottomed necked flask fitted with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (168 mg, 1 mmol) in dry acetonitrile (10 ml) was added cerium (III) chloride heptahydrate (187 mg, 0.5 mmol) and the reaction mixture was stirred under reflux. After 3.5 h, aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> was added (40 ml), the organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 40 ml). The combined organic extracts were washed with water (10 ml) and

brine (10 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 164 mg (97%) of starting material **13**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.1.3. Diastereoselective epoxidations of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a**

##### 8.2.4.1.3.1. Using *m*-CPBA

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** (154 mg, 1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) were added sodium bicarbonate (177 mg, 2.1 mmol) and *m*-CPBA (70%, 371 mg, 1.5 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 4 h, aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  solution (5 ml) was added and the reaction mixture extracted with pentane (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with aq. sat. sodium thiosulfate solution (5 ml) and aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  solution (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 90/10 to 60/40) to furnish 138 mg (81%) of *cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153'** and *trans*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153''** in a 50/50 ratio.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 53 °C

**TLC** (pentane/ether : 70/30) :  $R_f$  = 0.19

**GC** (program B) :  $R_t$  = 4.40 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 3.36 (dd,  $J_1$  = 8.7 Hz,  $J_2$  = 3.2 Hz, 1H) ; 2.90 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H) ; 2.83 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H) ; 1.77 (broad, 1H) ; 1.51 (dd,  $J_1$  = 13.4 Hz,  $J_2$  = 8.9 Hz, 1H) ; 1.27 (dd,  $J_1$  = 13.4 Hz,  $J_2$  = 3.4 Hz, 1H) ; 1.14 (s, 3H) ; 1.10 (s, 3H) ; 1.08 (s, 3H) ; 1.07 (s, 3H)

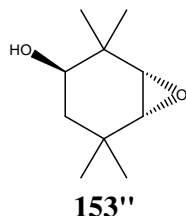
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 73.8 ; 63.1 ; 62.7 ; 38.7 ; 33.9 ; 31.1 ; 28.4 ; 26.9 ; 26.0 ; 19.8

**IR** (film) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3468 ; 3304 ; 2966 ; 1476 ; 1423 ; 1361 ; 1325 ; 1259 ; 1085 ; 1034 ; 929 ; 910 ; 850 ; 825 ; 773 ; 643 ; 554

**Mass** : (EI) asked

**Elemental analysis** : Calculated : C=38.49% ; H=5.17%

Found : asked



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 70/30) :  $R_f = 0.19$

**GC** (program B) :  $R_t = 4.44$  min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 3.59$  (dd,  $J_1 = 10.8$  Hz,  $J_2 = 5.5$  Hz, 1H) ; 2.93 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H) ; 2.74 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H) ; 1.59 (broad, 1H) ; 1.30 (mult, 2H) ; 1.20 (s, 3H) ; 1.11 (s, 3H) ; 1.08 (s, 3H) ; 0.93 (s, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 70.3$  ; 65.0 ; 61.4 ; 41.6 ; 38.7 ; 35.5 ; 29.6 ; 25.9 ; 24.3 ; 17.0

#### 8.2.4.1.3.2. Using $\text{Mo}(\text{CO})_6$

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** (154 mg, 1 mmol) in dry benzene (4 ml) was added  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (4 mg, 0.015 mmol) and the reaction mixture was heated to reflux before adding drop wise a solution *tert*-butyl hydroperoxide (70% in water, 193 mg, 1.5 mmol) diluted with dry benzene (1 ml) over a period of 0.5 h. The reaction was monitored by GC of aliquots. After 2 h at reflux (no more starting material), the reaction mixture was cooled down, aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  solution (5 ml) was added and the reaction mixture extracted with pentane (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with aq. sat. sodium thiosulfate solution (5 ml) and aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  solution (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20 to 50/50) to furnish 149 mg (88%) of *cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153'** and *trans*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153''** in a 98/02 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.1.3.3. Using carbodiimide-promoted olefin epoxydation with aqueous hydrogen peroxide

Into a 10 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** (154 mg, 1 mmol) in MeOH (5 ml) were added DCC (412 mg, 2 mmol) and potassium bicarbonate (200 mg, 2 mmol). An aq. solution of hydrogen peroxide (35%, 855 mg, 8.8 mmol) was then added drop wise and the reaction mixture stirred at room temperature. The reaction was monitored by GC of aliquots. After 23 h at r.t. (no more evolutions), aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  solution (5 ml) was added and the reaction mixture extracted with pentane (4 x 10 ml). A white precipitate appeared which was filtered off and the filtrate washed with pentane (3 x 5ml). The organic solution was washed with aq. sat. sodium thiosulfate solution (5 ml) and aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  solution (5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product

was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20 to 50/50) to furnish 114 mg (74%) of starting 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** and 42 mg (25%) of *cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153'** and *trans*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153''** in a 97/03 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.1.3.4. Using VO(acac)<sub>2</sub>

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** (154 mg, 1 mmol) in dry benzene (5 ml) was added VO(acac)<sub>2</sub> (4 mg, 0.015 mmol) and the reaction mixture was heated to reflux before adding drop wise a solution *tert*-butyl hydroperoxide (70% in water, 142 mg, 1.1 mmol). The reaction was monitored by GC of aliquots. After 5 h at reflux (no more evolutions), the reaction mixture was cooled down, aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> solution (5 ml) was added and the reaction mixture extracted with pentane (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with aq. sat. sodium thiosulfate solution (5 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> solution (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20 to 50/50) to furnish 44 mg (26%) of *cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153'** and *trans*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153''** in a 99/01 ratio respectively. The main by-products were starting 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**rac**)-**131a** (23%), 2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enone **11** (38%) and 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** (10%). Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.1.4. Asymmetric version

##### 8.2.4.1.4.1. Synthesis of (1*S*,3*S*,6*R*)-*cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol (**S**)-**153'**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, to a stirred solution of (1*S*)-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohex-3-enol (**S**)-**131a** (2.43 g, 15.7 mmol) in dry benzene (60 ml) was added Mo(CO)<sub>6</sub> (62 mg, 0.24 mmol) and the reaction mixture was heated to reflux before adding drop wise a solution *tert*-butyl hydroperoxide (70% in water, 3.03 g, 23.6 mmol) diluted with dry benzene (15 ml) over a period of 0.5 h. The reaction was monitored by GC of aliquots. After 2 h at reflux (no more starting material), the reaction mixture was cooled down, aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> solution (15 ml) was added and the reaction mixture extracted with pentane (4 x 25 ml). The combined organic extracts were washed with aq. sat. sodium thiosulfate solution (10 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> solution (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 90/10 to 70/30) to furnish 2.32 g (87%) of (1*S*,3*S*,6*R*)-*cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol (**S**)-**153'** and (1*R*,3*S*,6*S*)-*trans*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol (**S**)-**153''** in a 98/02 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

##### 8.2.4.1.4.2. Synthesis of (1*S*,6*R*)-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one (**1S,6R**)-**13**

Into a 50 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of (1*S*,3*S*,6*R*)-*cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol (**S**)-**153'** and (1*R*,3*S*,6*S*)-*trans*-2,2,5,5-



tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol (**S**)-**153''** (98/2, 850 mg, 5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) were added PDC (2.82 g, 7.5 mmol) and powdered molecular sieves 4Å (2.82 g) mixed together at 0 °C. After 2 h at 0 °C and overnight at r.t., the reaction mixture was filtered through celite, the celite cake was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml) and the filtrate was concentrated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 725 mg (86%) of (1*S*,6*R*)-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one (**1S,6R**)-**13**. Spectral properties were identical with those already reported.

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = -151.3$  (*c* 1.15 in CHCl<sub>3</sub>)

#### 8.2.4.1.4.3. Synthesis of a mixture of (3*R*,4*R*)-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**R,R**)-**152<sub>Br</sub>** and (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**S,S**)-**151<sub>Br</sub>**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of titanium tetrabromide (790 mg, 2.2 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 ml) was added drop wise a solution of (1*S*,6*R*)-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one (**1S,6R**)-**13** (722 mg, 4.3 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 2 h, the reaction mixture was poured into an Erlenmeyer flask containing aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml). The organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish 1.03 g (96%) of (3*R*,4*R*)-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**R,R**)-**152<sub>Br</sub>** and (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**S,S**)-**151<sub>Br</sub>** in a 57/43 ratio respectively as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.1.4.4. Synthesis of a mixture of (3*R*,4*R*)-3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**R,R**)-**142<sub>Br</sub>** and (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**S,S**)-**143<sub>Br</sub>**

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of (3*R*,4*R*)-3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**R,R**)-**152<sub>Br</sub>** and (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**S,S**)-**151<sub>Br</sub>** (57/43, 1.02 g, 4.1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) were added Et<sub>3</sub>N (828 mg, 8.2 mmol) and DMAP (50 mg, 0.4 mmol). The solution was cooled to -10 °C before adding drop wise a solution mesylchloride (940 mg, 8.2 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). After 2 h at -10 °C and 16 h at r.t., the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), washed with aq. HCl (10%, 5 ml) and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 90/10 to 50/50) to furnish 1.10 g (82%) of (3*R*,4*R*)-3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**R,R**)-**142<sub>Br</sub>** and (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**S,S**)-**143<sub>Br</sub>** in a 43/57 ratio respectively as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.1.4.5. Synthesis of (1*S*,3*R*)-*cis*-chrysanthemic (**1S**)-**2b** from a mixture of (3*R*,4*R*)-3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**R,R**)-**142<sub>Br</sub>** and (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**S,S**)-**143<sub>Br</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (851 mg, 7.6 mmol) in dry THF (8 ml) was added water (42 mg, 2.3 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, a solution of (3*R*,4*R*)-3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**(R,R)**-142<sub>Br</sub>) and (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**(S,S)**-143<sub>Br</sub>) (43/57, 327 mg, 1 mmol) in dry THF (4 ml) was added dropwise. A yellow coloration appeared and the reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 40/60). After 2 h at r.t., ice (15 ml) was added, the reaction mixture acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 80/20) to furnish 118 mg (70%) of (1*S*,3*R*)-*cis*-chrysanthemic acid (**(1S)**-2b) as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point** : 108 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = -7.5$  (*c* 1.00 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 9%

Literature :  $[\alpha]_D^{27} = +83.0$  (*c* 1.75 in CHCl<sub>3</sub>)

8.2.4.1.4.6. Synthesis of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(S)**-22<sub>Br-*exo*</sub>) and (1*S*,4*R*,5*R*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(R)**-16<sub>*exo*</sub>)

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of (3*R*,4*R*)-3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**(R,R)**-142<sub>Br</sub>) and (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**(S,S)**-143<sub>Br</sub>) (43/57, 1.01 g, 3.36 mmol) in dry THF (40 ml) was added drop wise, at 0 °C, a solution of KHMDS (0.5M in toluene, 8.2 ml, 4.1 mmol). After 1 h, sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) and water (5 ml) were added and the reaction mixture was extracted with ether (4 x 25 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/5 to 70/30) to furnish 290 mg (87%) of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(S)**-22<sub>Br-*exo*</sub>) and 377 mg (80%) of (1*S*,4*R*,5*R*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(R)**-16<sub>*exo*</sub>). Spectral properties were identical with those already reported.

**Optical rotatory power of (S)-22<sub>Br-*exo*</sub>**:  $[\alpha]_D^{23} = +16.3$  (*c* 1.00 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 92%

Ref. :  $[\alpha]_D^{23} = +17.7$  (*c* 1.75 in CHCl<sub>3</sub>)

**Optical rotatory power of (R)-16<sub>*exo*</sub>**:  $[\alpha]_D^{23} = -51.7$  (*c* 1.14 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 94%

Ref. (1*R*,4*S*,5*S*) :  $[\alpha]_D^{23} = +55.1$  (*c* 1.11 in CHCl<sub>3</sub>) for

8.2.4.1.4.7. Synthesis of (1*R*,3*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**(1R)**-2b) from (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(S)**-22<sub>Br-*exo*</sub>) using "Gassman reagent" in dry THF

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) in dry THF (4 ml) was added water (21 mg, 1.2 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, a solution of (1*R*,4*S*,5*S*)-4-*exo*-bromo-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**S**)-**22<sub>Br-exo</sub>** (116 mg, 0.5 mmol) in dry THF (2 ml) was added dropwise. The reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 60/40). After 0.5 h at r.t., ice (10 ml) was added, the reaction mixture acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) and extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 78 mg (93%) of (1*R*,3*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1R**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point** : 108 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = +77.1$  (*c* 1.00 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 93%

Literature :  $[\alpha]_D^{23} = +83.0$  (*c* 1.75 in CHCl<sub>3</sub>)

8.2.4.1.4.8. Synthesis of (1*S*,3*R*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1S**)-**2b** from (1*S*,4*R*,5*R*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**R**)-**16<sub>exo</sub>** using "Gassman reagent" in dry DMSO

Into a 10 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) in dry DMSO (3 ml) was added water (21 mg, 1.2 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, (1*S*,4*R*,5*R*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**R**)-**16<sub>exo</sub>** (123 mg, 0.5 mmol) was added in one portion. A yellow coloration appeared and the reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 60/40). After 0.75 h at r.t., the reaction mixture was poured into a 25 ml Erlenmeyer flask containing ether (10 ml) and ice (5 ml), acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 75 mg (89%) of (1*S*,3*R*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1S**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point** : 108 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = -77.5$  (*c* 1.00 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 93.4%

Literature (1*R*,3*S*) :  $[\alpha]_D^{23} = +83.0$  (*c* 1.75 in CHCl<sub>3</sub>)

8.2.4.2. Synthesis of (1*S*)-*cis*-chrysanthemic acid by selective carbocyclization

8.2.4.2.1. Attempts of selective carbocyclization

8.2.4.2.1.1. From β-iodo-silyoxy-cyclohexenyles **146<sub>I</sub>** et **147<sub>I</sub>** with 2 equivalents of Bu<sub>4</sub>NF

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 0.1 ml, 0.1 mmol) was added drop wise a solution of a mixture of 4-iodo-3,3,6,6-tetramethyl-1,5-bis-trimethylsilanyloxy-cyclohexanene **146<sub>I</sub>** and 5-iodo-3,3,6,6-tetramethyl-1,4-bis-trimethylsilanyloxy-cyclohexanene **147<sub>I</sub>** (58/42, 44 mg, 0.1 mmol) in dry THF (1 ml) at -25 °C. After 0.8 h at -25 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/5 to 0/100) to furnish 14.6 mg (87%) of a mixture of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 40/60 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.2.1.2. From $\beta$ -iodo-silyoxy-cyclohexenyles **146<sub>I</sub>** et **147<sub>I</sub>** with 1 equivalent of Bu<sub>4</sub>NF

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 0.22 ml, 0.22 mmol) was added drop wise a solution of a mixture of 4-iodo-3,3,6,6-tetramethyl-1,5-bis-trimethylsilanyloxy-cyclohexanene **146<sub>I</sub>** and 5-iodo-3,3,6,6-tetramethyl-1,4-bis-trimethylsilanyloxy-cyclohexanene **147<sub>I</sub>** (58/42, 44 mg, 0.1 mmol) in dry THF (1 ml) at -25 °C. After 0.8 h at -25 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 95/5 to 0/100) to furnish 16.9 mg (80%) of a mixture of 4-hydroxy-3-iodo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>I</sub>** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 35/65 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.2.1.3. Attempts on 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>**

##### 8.2.4.2.1.3.1. With 1 equivalent of LiTMP at r.t., normal addition (**general procedure I**)

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** (50 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) was added drop wise a solution of LiTMP (0.3 M in THF, 0.67 ml, 0.2 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 0.5 h, sat. NH<sub>4</sub>Cl solution in MeOH (1.5 ml) and water (5 ml) were added and the reaction mixture extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 2 ml) and brine (2 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish a crude mixture of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 90/10 ratio respectively. Purification by column chromatography (pentane/ether : 70/30) gave 29 mg (86%) of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13**. Spectral properties were identical with those already reported.

##### 8.2.4.2.1.3.2. With 1 equivalents of LiTMP at -25 °C, normal addition

Using general procedure I, normal addition of a solution of LiTMP (0.3 M in THF, 0.67 ml, 0.2 mmol) to a stirred solution of 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** (50 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) gave after 1 h at -25 °C a crude mixture of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 83/17 ratio respectively. Purification by column chromatography (pentane/ether : 70/30) gave 28 mg (83%) of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13**. Spectral properties were identical with those already reported.

## 8.2.4.2.1.3.3. With 2 equivalents of LiTMP at -25 °C, normal addition

Using general procedure I, normal addition of a solution of LiTMP (0.3 M in THF, 1.34 ml, 0.4 mmol) to a stirred solution of 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** (50 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) gave after 1 h at -25 °C a crude mixture of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 23/77 ratio respectively. Purification by column chromatography (pentane/ether : 80/20 to 0/100) gave 33 mg (98%) of a mixture of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 21/79 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.4.2.1.3.4. With 2 equivalent of LiTMP at -25 °C, reverse addition (**general procedure J**)

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of LiTMP (0.3 M, 3.3 ml, 1 mol) in dry THF (1.5 ml) was added drop wise, at -25 °C, a solution of 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** (125 mg, 0.5 mmol) in dry THF (1 ml) and the reaction mixture was stirred at -25 °C. After 1 h, sat. NH<sub>4</sub>Cl solution in MeOH (1.5 ml) and water (5 ml) were added and the reaction mixture extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 2 ml) and brine (2 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish exclusively the crude 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** product. Purification by column chromatography (ether) gave 70 mg (83%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

## 8.2.4.2.1.3.5. With 1 equivalent of LDA at r.t., normal addition

Using general procedure I, normal addition of a solution of LDA (2.0 M in THF, 0.1 ml, 0.2 mmol) to a stirred solution of 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** (50 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) gave after 0.5 h at r.t. a crude mixture of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 96/4 ratio respectively. Purification by column chromatography (pentane/ether : 70/30) gave 31 mg (92%) of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13**. Spectral properties were identical with those already reported.

## 8.2.4.2.1.3.6. With 2 equivalents of LDA at r.t., normal addition

Using general procedure I, normal addition of a solution of LDA (2.0 M in THF, 0.2 ml, 0.4 mmol) to a stirred solution of 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** (50 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) gave after 0.5 h at r.t. a crude mixture of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 87/13 ratio respectively. Purification by column chromatography (pentane/ether : 80/20) gave 28 mg (83%) of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13**. Spectral properties were identical with those already reported.

## 8.2.4.2.1.3.7. With 2 equivalents of LDA at -25 °C, reverse addition

Using general procedure J, reverse addition of a solution of 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** (50 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) to a stirred solution of LDA (2.0 M in THF, 0.2 ml, 0.4 mmol) in dry THF (1 ml) gave after 1 h at -25 °C a crude mixture of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 30/70 ratio respectively. Purification by column chromatography (pentane/ether : 90/10 to 50/50) gave 7 mg (21%) of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 19 mg (57%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.2.1.3.8. With 3 equivalents of LDA at -25 °C, reverse addition

Using general procedure H, reverse addition of a solution of 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** (50 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) to a stirred solution of LDA (2.0 M in THF, 0.3 ml, 0.6 mmol) in dry THF (1 ml) gave after 1 h at -25 °C exclusively the crude 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** product. Purification by column chromatography (pentane/ether : 30/70) gave 27 mg (80%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.2.1.3.9. With 3 equivalents of LiHMDS at r.t., reverse addition

Using general procedure J, reverse addition of a solution of 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** (50 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) to a stirred solution of LiHMDS (1.0 M in THF, 0.6 ml, 0.6 mmol) in dry THF (1 ml) gave after 0.3 h at r.t. a crude mixture of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 70/30 ratio respectively. Purification by column chromatography (pentane/ether : 70/30 to 50/50) gave 32 mg (95%) of a mixture of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 66/34 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.2.1.3.10. With 3 equivalents of KHMDS at r.t., reverse addition

Using general procedure J, reverse addition of a solution of 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** (50 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) to a stirred solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 1.2 ml, 0.6 mmol) in dry THF (1 ml) gave after 0.3 h at r.t. exclusively the crude 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** product. Purification by column chromatography (pentane/ether : 80/20) gave 28 mg (83%) of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.2.1.4. Attempts on a mixture of 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>** and 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>**

##### 8.2.4.2.1.4.1. With 1 equivalents of LiTMP at -25 °C, normal addition

Using general procedure I, normal addition of a solution of LiTMP (0.3 M in THF, 0.67 ml, 0.2 mmol) to a stirred solution of a mixture of 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>** and 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>**

(78/22, 41 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) gave after 1 h at -25 °C a crude mixture of 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>**, 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 58/21/21 ratio respectively. Purification by column chromatography (pentane/ether : 50/50 to 0/100) gave 32 mg (78%) of a mixture of 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>** and 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** in a 73/27 ratio respectively and 7 mg (21%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.2.1.4.2. With 1 equivalents of LiTMP at r.t., normal addition

Using general procedure I, normal addition of a solution of LiTMP (0.3 M in THF, 0.67 ml, 0.2 mmol) to a stirred solution of a mixture of 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>** and 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** (78/22, 41 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) gave after 0.5 h at r.t. a crude mixture of 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>**, 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>**, 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 8/16/8/68 ratio respectively. Purification by column chromatography (pentane/ether : 60/40 to 0/100) gave 12 mg (30%) of a mixture of 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>**, 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** and 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** in a 24/59/17 ratio respectively and 22 mg (66%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.2.1.4.3. With 2 equivalents of LiTMP at -25 °C, reverse addition

Using general procedure J, reverse addition of a solution of a mixture of 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>** and 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** (78/22, 102 mg, 0.5 mmol) in dry THF (2.5 ml) to a solution of LiTMP (0.3 M in THF, 3.3 ml, 1 mmol) gave after 1 h at -25 °C a crude mixture of 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 20/80 ratio respectively. Purification by column chromatography (pentane/ether : 80/20 to 20/80) gave 23 mg (22%) of 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** and 57 mg (68%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.2.1.4.4. With 2 equivalents of LiTMP at -25 °C, reverse addition followed by normal addition of 1 equivalent of *t*-BuOK

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of LiTMP (0.3 M, 1.33 ml, 0.4 mol) was added drop wise a solution of a mixture of 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>** and 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** (78/22, 41 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) and the reaction mixture was stirred at -25 °C for 1 H. A solution of potassium *tert*-butoxide (23 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) was then added drop wise. After 0.5 h at -25 °C, sat. NH<sub>4</sub>Cl solution in MeOH (1.5 ml) and water (5 ml) were added and the reaction mixture extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 2 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced

pressure to furnish a crude mixture of 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>**, 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>**, 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 10/16/2/72 ratio respectively.

8.2.4.2.1.4.5. With 2 equivalents of LiTMP at -25 °C, reverse addition followed by normal addition of 2 equivalent of *t*-BuOK

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of LiTMP (0.3 M, 1.33 ml, 0.4 mmol) was added drop wise a solution of a mixture of 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>** and 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** (78/22, 41 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1 ml) and the reaction mixture was stirred at -25 °C for 1 h. A solution of potassium *tert*-butylate (46 mg, 0.4 mmol) in dry THF (1 ml) was then added drop wise. After 0.5 h at -25 °C, sat. NH<sub>4</sub>Cl solution in MeOH (1.5 ml) and water (5 ml) were added and the reaction mixture extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 2 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish a crude mixture of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>** in a 20/80 ratio respectively. Purification by column chromatography (pentane/ether : 80/20 to 30/70) gave 6.7 mg (20%) of 2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one **13** and 25 mg (74%) of 4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one **15<sub>exo</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.4.2.2. Synthesis of (1*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1S**)-**2b** from a mixture of (3*S*,4*S*)-4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**3S,4S**)-**151<sub>Cl</sub>** and (3*R*,4*R*)-3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**3R,4R**)-**152<sub>Cl</sub>**

8.2.4.2.2.1. Synthesis of a mixture of (3*S*,4*S*)-4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**3S,4S**)-**151<sub>Cl</sub>** and (3*R*,4*R*)-3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**3R,4R**)-**152<sub>Cl</sub>**

Into a 100 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of (1*S*,6*R*)-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one (**1S,6R**)-**13** (722 mg, 4.3 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43 ml) was added beryllium chloride (1.72 g, 21.5 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 9.5 days, aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> was added (20 ml), the organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with water (10 ml) and brine (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 756 mg (86%) of (3*S*,4*S*)-4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**3S,4S**)-**151<sub>Cl</sub>** and (3*R*,4*R*)-3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**3R,4R**)-**152<sub>Cl</sub>** in a 80/20 ratio respectively as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.4.2.2.2. Synthesis of (1*S*,4*R*,5*R*)-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**R**)-**15<sub>exo</sub>** and (1*S*,6*R*)-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one (**1S,6R**)-**13**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of tetramethylpiperidine (1.06 g, 7.5 mmol) in dry THF (15 ml) was added drop wise a



solution of *n*-BuLi (1.6 M, 4.25 ml, 6.8 mmol) at -25 °C. After 10 minutes at -25 °C, a mixture of (3*S*,4*S*)-4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**3*S*,4*S***)-**151**<sub>Cl</sub> and (3*R*,4*R*)-3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**3*R*,4*R***)-**152**<sub>Cl</sub> (80/20, 695 mg, 3.4 mmol) in dry THF (15 ml) was added drop wise and the reaction mixture was stirred at -25 °C for 1 h. A solution of potassium *tert*-butoxide (762 mg, 6.8 mmol) in dry THF (20 ml) was then added drop wise. After 0.5 h at -25 °C, ether (20 ml) and water (10 ml) were added, the organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with ether (4 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with aq. HCl (10%, 5 ml) and brine (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to furnish a crude mixture of (1*S*,4*R*,5*R*)-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(*R*)-15<sub>exo</sub>**) and (1*S*,6*R*)-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one (**(1*S*,6*R*)-13**) in a 79/21 ratio respectively. Purification by column chromatography (pentane/ether : 80/20 to 30/70) gave 101 mg (18%) of (1*S*,6*R*)-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one (**(1*S*,6*R*)-13**) and 428 mg (75%) of (1*S*,4*R*,5*R*)-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(*R*)-15<sub>exo</sub>**). Spectral properties were identical with those already reported.

**Optical rotatory power (**(1*S*,6*R*)-13**):**  $[\alpha]_D^{23} = -150.9$  (*c* 1.15 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 94%

**Optical rotatory power of (**(*R*)-15<sub>exo</sub>**):**  $[\alpha]_D^{23} = -130.3$  (*c* 0.92 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 94%

8.2.4.2.2.3. Synthesis of (1*S*,4*R*,5*R*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(*R*)-16<sub>exo</sub>**)

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, was added triethylamine (263 mg, 2.6 mmol) to a stirred solution of (1*S*,4*R*,5*R*)-4-*exo*-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylbicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(*R*)-15<sub>exo</sub>**) (287 mg, 1.7 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). The solution was cooled to -10 °C before adding dropwise a solution of methanesulfonyl chloride (234 mg, 2.1 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml). After 2 h at -10 °C, the reaction mixture was diluted with ether (50 ml) and washed with aq. HCl (10%, 5 ml) and aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to furnish 351 mg (84%) of (1*S*,4*R*,5*R*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(*R*)-16<sub>exo</sub>**) as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point :** 60 °C

**Optical rotatory power :**  $[\alpha]_D^{23} = -51.8$  (*c* 1.11 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 94%

8.2.4.2.2.4. Synthesis of (1*S*,3*R*)-*cis*-chrysanthemic acid (**(1*S*)-2b**) from (1*S*,4*R*,5*R*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(*R*)-16<sub>exo</sub>**) using "Gassman reagent" in dry DMSO

Into a 10 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (681 mg, 6.1 mmol) in dry DMSO (3.5 ml) was added water (33 mg, 1.9 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, (1*S*,4*R*,5*R*)-4-*exo*-mesyloxy-3,3,6,6-tetramethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**(*R*)-16<sub>exo</sub>**) (197 mg, 0.8 mmol) was added in one portion. A yellow coloration appeared and the reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 60/40). After 0.75 h at r.t., the reaction mixture was poured into a 25 ml Erlenmeyer flask containing ether (10 ml) and ice (5 ml), acidified to

pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 124 mg (92%) of (1*S*,3*R*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1S**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point** : 108 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -78.1$  (*c* 1.00 in  $\text{CHCl}_3$ ), ee = 94%

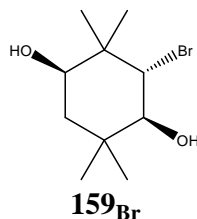
Literature (1*R*,3*S*) :  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +83.0$  (*c* 1.75 in  $\text{CHCl}_3$ )

#### 8.2.4.3. Synthesis of (1*S*)-*cis*-chrysanthemic acid by regioselective opening of (1*S*,3*S*,6*R*)-*cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol

##### 8.2.4.3.1. Regioselective opening of *cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153'**

###### 8.2.4.3.1.1. Using $\text{TiBr}_4$

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of titanium tetrabromide (184 mg, 0.5 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) was added drop wise a solution of *cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153'** (170 mg, 1 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 2 h, the reaction mixture was poured into an Erlenmeyer flask containing aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). The organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 ml). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30 to 40/60) to furnish 170 mg (68%) of 3-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,4-diol **159<sub>Br</sub>** and 80 mg (32 %) of 4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol **158<sub>Br</sub>**.



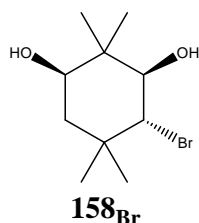
**Aspect** : white solid

**Melting point** : 75 °C

**TLC** (pentane/ether : 50/50) :  $R_f = 0.55$

**GC** (program A) : 13.12 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.49 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H) ; 3.73 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1H) ; 3.58 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H) ; 1.76 (m, 1H) ; 1.60 (m, 1H) ; 1.57 (broad, 2H) ; 1.18 (s, 3H) ; 1.12 (s, 3H) ; 1.09 (s, 3H) ; 1.05 (s, 3H)



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 88 °C

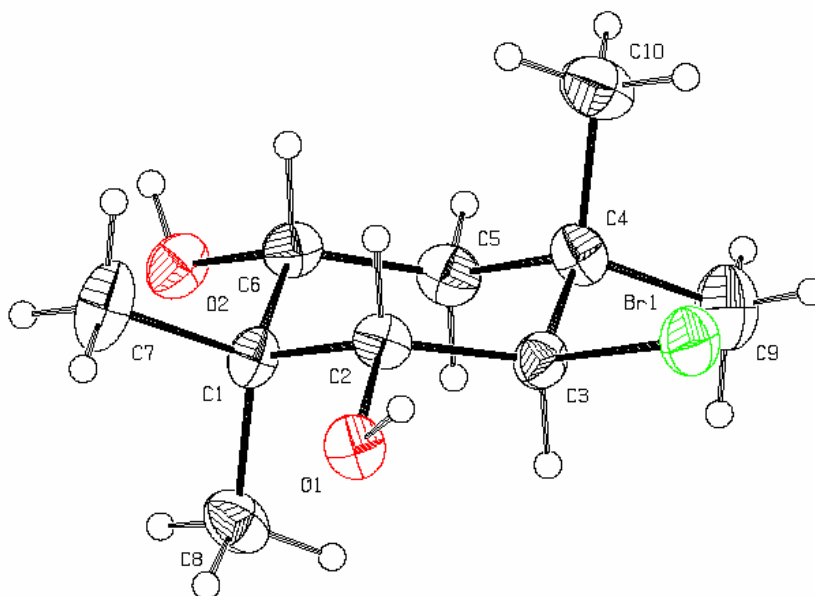
**TLC** (pentane/ether : 50/50) :  $R_f$  = 0.30

**GC** (program A) : 13.48 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.04 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H) ; 3.58 (dd,  $J_1$  = 12.2 Hz,  $J_2$  = 4.4 Hz, 1H) ; 3.46 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H) ; 1.76 (dd,  $J_1$  = 13.3 Hz,  $J_2$  = 4.4 Hz, 1H) ; 1.57 (t,  $J$  = 12.7 Hz, 1H) ; 1.55 (broad, 2H) ; 1.20 (s, 3H) ; 1.10 (s, 3H) ; 1.09 (s, 3H) ; 0.86 (s, 3H)

**Elemental analysis** : Calculated : C=47.82% ; H=7.63%  
Found : C=48.06% ; H=7.67%

**X-Ray Structure** :



### Crystal Data

Formula  
Formula Weight  
Crystal System

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$   
251.16  
Monoclinic

Space group	P21/c	(No. 14)
a, b, c [Angstrom]	8.976(1)	11.718(1) 11.963(2)
alpha, beta, gamma [deg]	90	112.034(10) 90
V [Ang <sup>3</sup> ]		1166.4(3)
Z		4
D(calc) [g/cm <sup>3</sup> ]		1.430
Mu(CuKa) [ /mm ]		3.495
F(000)		520
Crystal Size [mm]	0.15 x 0.27 x 0.40	

### Data Collection

Temperature (K)	293
Radiation [Angstrom]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [Deg]	3.0, 28.1
Dataset	-10: 11 ; -8: 14 ; -15: 12
Tot., Uniq. Data, R(int)	6064, 2324, 0.028
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	1670

### Refinement

Nref, Npar	2324, 122
R, wR2, S	0.0312, 0.0950, 1.11
$w = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.0491\text{P})^2 + 0.1261\text{P}]$ where $\text{P} = (\text{Fo}^2 + 2\text{Fc}^2)/3$	
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Min. and Max. Resd. Dens. [e/Ang <sup>3</sup> ]	-0.35, 0.51

#### 8.2.4.3.1.2. Using Ti(i-PropO)<sub>4</sub>/Br<sub>2</sub>

Into a 250 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of bromine (2.46 g, 15.4 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 ml) was added titanium (IV) *iso*-propoxide (4.92 g, 16.8 mmol). The solution was cooled to 0 °C before adding drop wise a solution of *cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153'** (2.38 g, 14 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and at room temperature for 2.5 h. The reaction was quenched with an aq. tartaric acid solution (15%, 280 ml) and solid Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (6.38 g) with vigorous stirring until clear phases were reached. The organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 30 ml). The combined organic extracts were washed with aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) and brine (20 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product (**158<sub>Br</sub>**/**159<sub>Br</sub>** : 93/7) was purified by column chromatography (pentane/ether : 85/15 to 50/50) to furnish 2.97 g (85%) of 4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol **158<sub>Br</sub>** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.3.1.3. Using Ti(i-PropO)<sub>4</sub>/I<sub>2</sub>

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of iodine (279 mg, 1.1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) was added titanium (IV) *iso*-propoxide (341 mg, 1.2 mmol). The solution was cooled to 0 °C before adding drop wise a solution of *cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153'** (170 mg, 1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(2 ml). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and at room temperature for 30 h. The reaction was quenched with an aq. tartaric acid solution (15%, 20 ml) and solid Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (456 mg) with vigorous stirring until clear phases were reached. The organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 85/15 to 50/50) to furnish 60 mg (35%) of starting material **153'** and 179 mg (60%) of 4-iodo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol **158<sub>I</sub>** and 3-iodo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,4-diol **159<sub>I</sub>** in a 75/25 ratio respectively, as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.3.1.4. Using Ti(*i*-PropO)<sub>4</sub>/Cl<sub>2</sub>

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of chlorine (0.11 M in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 ml, 1.1 mmol) was added titanium (IV) *iso*-propoxide (341 mg, 1.2 mmol). The solution was cooled to 0 °C before adding drop wise a solution of *cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol **153'** (170 mg, 1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and at room temperature for 16 h. The reaction was quenched with an aq. tartaric acid solution (15%, 20 ml) and solid Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (456 mg) with vigorous stirring until clear phases were reached. The organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 165 mg (97%) of starting material **153'**. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.3.2. Regioselective oxydation of 4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol **158<sub>Br</sub>**

##### 8.2.4.3.2.1. With PCC

To a solution of 4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol **158<sub>Br</sub>** (251 mg, 1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) was added drop wise to a solution of pyridinium chlorochromate (216 mg, 1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). After 72 h at room temperature, the reaction mixture was filtered through celite, the celite cake was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) and the filtrate was concentrated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether 50:50) to furnish 249 mg (99 %) of starting 4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol **158<sub>Br</sub>**. Spectral properties were identical with those already reported.

##### 8.2.4.3.2.2. With *t*-BuOOH and VO(acac)<sub>2</sub>

VO(acac)<sub>2</sub> (2.4 mg, 0.009 mmol) was added to a solution of 4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol **158<sub>Br</sub>** (75 mg, 0.3 mmol) in dry benzene (2 mL) and the reaction mixture was heated to reflux before adding *tert*-butyl hydroperoxide (70 % in water, 36 mg, 0.3 mmol). The mixture was warmed to reflux over 84 h, cooled down to room temperature, diluted by the addition of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), washed with (aq) saturated sodium thiosulfate (5 mL) and (aq) saturated NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether 70:30 to 0:100) to furnish 14 mg (19 %) of 4-bromo-3-

hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** and 57 mg (76 %) of starting 4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol **158<sub>Br</sub>** as white solids. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.3.2.3. With H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>

In a volumetric flask, water was added, to adjust the volume to 10.0 mL, to chromium (VI) oxide (2.672 g, 26.7 mmol) and concentrated sulfuric acid (4.210 g, 42.9 mmol). A 2.672 M (aq) solution of H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> was therefore obtained.

(aq) H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> (2.672 M, 1.18 mL, 3.15 mmol) was added drop wise as in a titration (20 x 59 µL, red to green color between each addition) at 0 °C to a solution of 4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol **158<sub>Br</sub>** (1.26 g, 5 mmol) in acetone (48 mL). The reaction mixture was quenched by the addition of (aq) saturated NaHSO<sub>3</sub> (10 mL) and water (10 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether 70:30) to furnish 1.15 g (92 %) of 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.3.3. Synthesis of (1*S*)-*cis*-chrysanthemic acid (**1S**)-**2b** from (1*S*,3*S*,6*R*)-*cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol (**S**)-**153'**

##### 8.2.4.3.3.1. Synthesis of (1*S*,3*S*,4*S*)-4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol (**S**)-**158<sub>Br</sub>**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of bromine (1.23 g, 7.7 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) was added titanium (IV) *iso*-propoxide (2.46 g, 8.4 mmol). The solution was cooled to 0 °C before adding drop wise a solution of (1*S*,3*S*,6*R*)-*cis*-2,2,5,5-tetramethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol (**S**)-**153'** (1.19 g, 7 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and at room temperature for 2.5 h. The reaction was quenched with an aq. tartaric acid solution (15%, 140 ml) and solid Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (3.19 g) with vigorous stirring until clear phases were reached. The organic layer was decanted and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) and brine (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product (X/Y : A/B) was purified by column chromatography (pentane/ether : 85/15 to 50/50) to furnish 1.45 g (83%) of (1*S*,3*S*,4*S*)-4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol (**S**)-**158<sub>Br</sub>** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

##### 8.2.4.3.3.2. Synthesis of (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**S,S**)-**151<sub>Br</sub>**

In a volumetric flask, water was added, to adjust the volume to 10.0 ml, to chromium (VI) oxide (2.672 g, 26.7 mmol) and concentrated sulphuric acid (4.210 g, 42.9 mmol). A 2.672 M solution of H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> was therefore obtained.

In a 100 ml round-bottomed necked flask fitted with a calcium chloride tube, to a stirred solution of (1*S*,3*S*,4*S*)-4-bromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexane-1,3-diol (**S**)-**158<sub>Br</sub>** (1.26 g, 5 mmol) in acetone (48 ml) was added an aq. solution of H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> (2.672 M, 1.18 mL, 3.15 mmol) as in a titration (20 x 59 µL, red to green color between each addition). The reaction mixture was quenched by sat. aq. NaHSO<sub>3</sub> (10 ml) and water (10 ml) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 x 10 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>,

filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 1.15 g (92%) of (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**(*S,S*)-151<sub>Br</sub>**) as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.3.3.3. Synthesis of (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**(*S,S*)-143<sub>Br</sub>**)

Into a 50 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**(*S,S*)-151<sub>Br</sub>**) (996 mg, 4 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) were added Et<sub>3</sub>N (808 mg, 8 mmol) and DMAP (48 mg, 0.4 mmol). The solution was cooled to -10 °C before adding dropwise a solution mesylchloride (917 mg, 8 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). After 2 h at -10 °C and 16 h at r.t., the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), washed with aq. HCl (10%, 5 ml) and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 1.14 g (87%) of (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**(*S,S*)-143<sub>Br</sub>**) as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

#### 8.2.4.3.3.4. Synthesis of (1*S*,3*R*)-*cis*-chrysanthemic (**(1*S*)-2b**) from (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**(*S,S*)-143<sub>Br</sub>**) using "Gassman reagent" in dry DMSO

Into a 10 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (851 mg, 7.6 mmol) in dry DMSO (5 ml) was added water (42 mg, 2.3 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, (3*S*,4*S*)-4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone (**(*S,S*)-143<sub>Br</sub>**) (327 mg, 1 mmol) was added in one portion. A yellow coloration appeared and the reaction is monitored by TLC (pentane/ether : 60/40). After 0.8 h at r.t., the reaction mixture was poured into a 25 ml Erlenmeyer flask containing ether (15 ml) and ice (5 ml), acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 143 mg (85%) of (1*S*,3*R*)-*cis*-chrysanthemic acid (**(1*S*)-2b**) as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

**Melting point** : 108 °C

**Optical rotatory power** :  $[\alpha]_D^{23} = -77.2$  (*c* 1.00 in CHCl<sub>3</sub>), ee = 93%

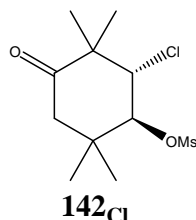
Literature (1*R*,3*S*) :  $[\alpha]_D^{23} = +83.0$  (*c* 1.75 in CHCl<sub>3</sub>)

## 8.2.5. Tandem cyclization-fragmentation reactions

### 8.2.5.1. Synthesis of 3-halogeno-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone

#### 8.2.5.1.1. Synthesis of 3-chloro-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Cl</sub>** and 4-chloro-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **143<sub>Cl</sub>**

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3-chloro-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Cl</sub>** and 4-chloro-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Cl</sub>** (34/66, 818 mg, 4 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 ml) were added Et<sub>3</sub>N (808 mg, 8 mmol) and DMAP (49 mg, 0.4 mmol). The solution was cooled to -10 °C before adding drop wise a solution mesyl chloride (916 mg, 8 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). After 0.5 h at -10 °C and 20 h at r.t., the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), washed with aq. HCl (10%, 2 x 5 ml) and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/EtOAc : 95/05) followed by recrystallization from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-pentane to furnish 307 mg (27%) of 3-chloro-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Cl</sub>** and 537 mg (47%) of 4-chloro-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **143<sub>Cl</sub>** as white solids.



**Aspect :** white solid

**Melting point :** 211 °C

**TLC** (pentane/ether : 40/60) : R<sub>f</sub> = 0.49

**GC** (program D) : 10.38 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 4.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H) ; 4.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H) ; 3.23 (s, 3H) ; 2.75 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H) ; 2.21 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H) ; 1.28 (s, 3H) ; 1.24 (s, 3H) ; 1.23 (s, 3H) ; 0.90 (s, 3H)

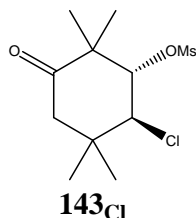
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 208.3 ; 87.5 ; 68.1 ; 51.5 ; 49.1 ; 39.5 ; 37.8 ; 28.7 ; 22.4 ; 21.9 ; 20.2

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2982 ; 1711 ; 1464 ; 1349 ; 1328 ; 1169 ; 950 ; 914 ; 878 ; 834 ; 777 ; 714 ; 522

**Mass** : (EI) 284 (M<sup>+</sup>) ; 282 (M<sup>+</sup>) ; 247 ; 197 ; 186 ; 179 ; 163 ; 151 ; 144 ; 139 ; 123 ; 119 ; 109 ; 103

**Elemental analysis** : Calculated : C=46.72% ; H=6.77% ; S=11.34%

Found : C=46.44% ; H=6.69% ; S=11.68%





**Aspect** : white solid

**Melting point** : 207 °C

**TLC** (pentane/ether : 30/70) : R<sub>f</sub> = 0.45

**GC** (program D) : 10.77 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 4.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H) ; 4.26 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H) ; 3.23 (s, 3H) ; 2.69 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H) ; 2.30 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H) ; 1.27 (s, 3H) ; 1.22 (s, 3H) ; 1.21 (s, 3H) ; 0.95 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 208.2 ; 87.8 ; 68.4 ; 52.0 ; 50.0 ; 39.4 ; 36.8 ; 29.5 ; 21.9 ; 21.1 ; 20.5

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2982 ; 1711 ; 1464 ; 1349 ; 1328 ; 1169 ; 1129 ; 950 ; 914 ; 878 ; 834 ; 777 ; 714 ; 522

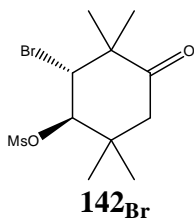
**Mass** : (EI) 284 (M<sup>+</sup>) ; 282 (M<sup>+</sup>) ; 247 ; 197 ; 186 ; 163 ; 151 ; 144 ; 123 ; 109

**Elemental analysis** : Calculated : C=46.72% ; H=6.77%

Found : C=46.80% ; H=6.64%

#### 8.2.5.1.2. Synthesis of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Br</sub>** and 4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **143<sub>Br</sub>**

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3-bromo-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>Br</sub>** and 4-bromo-3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>Br</sub>** (50/50, 1.74 g, 7 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 ml) were added Et<sub>3</sub>N (1.42 g, 14 mmol) and DMAP (85 mg, 0.7 mmol). The solution was cooled to -10 °C before adding drop wise a solution mesyl chloride (1.60 g, 14 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). After 0.5 h at -10 °C and 5 h at r.t., the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), washed with aq. HCl (10%, 2 x 10 ml) and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/EtOAc : 95/05) to furnish 834 mg (36%) of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Br</sub>** and 976 mg (43%) of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Br</sub>** and 4-bromo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **143<sub>Br</sub>** in a 3/97 ratio respectively as white solids.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 175 °C

**TLC** (pentane/ether : 70/30) :  $R_f = 0.24$

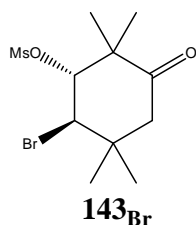
**GC** (program D) : 11.59 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 5.06$  (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H) ; 4.20 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H) ; 3.28 (s, 3H) ; 2.77 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H) ; 2.20 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H) ; 1.31 (s, 3H) ; 1.26 (s, 3H) ; 1.24 (s, 3H) ; 0.89 (s, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 207.4$  ; 87.4 ; 62.7 ; 51.4 ; 48.9 ; 39.7 ; 38.8 ; 28.9 ; 23.8 ; 23.4 ; 19.9

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3323 ; 2983 ; 2940 ; 1717 ; 1466 ; 1389 ; 1374 ; 1346 ; 1327 ; 1248 ; 1174 ; 1129 ; 962 ; 939 ; 901 ; 882 ; 823 ; 770 ; 736 ; 668 ; 608 ; 565 ; 522

**Mass** : (EI) 247 ; 232 ; 230 ; 190 ; 188 ; 163 ; 152 ; 151 ; 124 ; 123 ; 110 ; 109



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 169 °C

**TLC** (pentane/ether : 70/30) :  $R_f = 0.19$

**GC** (program D) : 11.94 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.83$  (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H) ; 4.40 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H) ; 3.27 (s, 3H) ; 2.72 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H) ; 2.36 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H) ; 1.30 (s, 3H) ; 1.24 (s, 3H) ; 1.20 (s, 3H) ; 0.99 (s, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 208.3$  ; 88.0 ; 63.0 ; 52.2 ; 49.6 ; 39.6 ; 36.8 ; 31.0 ; 22.0 ; 21.7 ; 21.0

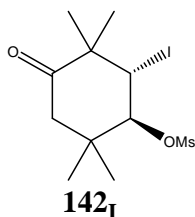
**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2984 ; 2936 ; 1710 ; 1463 ; 1347 ; 1326 ; 1167 ; 1127 ; 948 ; 912 ; 875 ; 832 ; 798 ; 769 ; 711 ; 668 ; 567 ; 530 ; 520

**Mass** : (EI) 232 ; 230 ; 190 ; 188 ; 179 ; 163 ; 151 ; 135 ; 123 ; 110 ; 109

#### 8.2.5.1.3. Synthesis of 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone and 4-iodo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone

Into a 100 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of 3-hydroxy-4-iodo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **152<sub>I</sub>** and 4-hydroxy-3-iodo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **151<sub>I</sub>** (49/51, 840 mg, 2.8 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) was

added Et<sub>3</sub>N (434 mg, 4.3 mmol). The solution was cooled to -10 °C before adding drop wise a solution mesyl chloride (390 mg, 3.4 mmol) diluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). After 1 h at -10 °C and 5 h at r.t., the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), washed with aq. HCl (10%, 2 x 5 ml), sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) and brine (5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/EtOAc : 95/05) followed by recrystallization from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-pentane to furnish 403 mg (38%) of 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>I</sub>** and 377 mg (36%) of 4-iodo-3-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **143<sub>I</sub>** as white solids.



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 120 °C

**TLC** (pentane/ether : 50/50) : R<sub>f</sub> = 0.40

**GC** (program D) : degradation (2.62 min., olefin)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 5.12 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H) ; 4.39 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H) ; 3.37 (s, 3H) ; 2.77 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H) ; 2.17 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H) ; 1.31 (s, 3H) ; 1.28 (s, 3H) ; 1.24 (s, 3H) ; 0.89 (s, 3H)

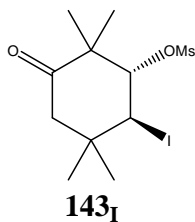
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 205.6 ; 88.1 ; 51.3 ; 49.0 ; 45.9 ; 40.5 ; 40.0 ; 29.4 ; 27.1 ; 25.6 ; 19.5

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3009 ; 2963 ; 2933 ; 2880 ; 1715 ; 1464 ; 1392 ; 1375 ; 1345 ; 1327 ; 1239 ; 1174 ; 1114 ; 931 ; 898 ; 877 ; 821 ; 770 ; 536 ; 518

**Mass** : (EI) 169 ; 151 ; 123 ; 110 ; 109 ; 95 ; 85 ; 83 ; 81 ; 79 ; 69 ; 67 ; 55 ; 43 ; 41 ; 39

**Elemental analysis** : Calculated : C=35.30% ; H=5.12% ; S=8.57%

Found : C=35.58% ; H=5.11% ; S=8.28%



**Aspect** : white solid

**Melting point** : 128 °C

**TLC** (pentane/ether : 30/70) : R<sub>f</sub> = 0.46

**GC** (program D) : degradation (2.62 min., olefin)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 4.91 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H) ; 4.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H) ; 3.36 (s, 3H) ; 2.76 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H) ; 2.42 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H) ; 1.34 (s, 3H) ; 1.23 (s, 3H) ; 1.20 (s, 3H) ; 1.00 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 208.9 ; 89.1 ; 51.9 ; 47.7 ; 46.4 ; 40.1 ; 36.9 ; 34.0 ; 23.9 ; 22.1 ; 20.7

**IR** (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3023 ; 2974 ; 2944 ; 1711 ; 1460 ; 1370 ; 1346 ; 1327 ; 1172 ; 1122 ; 938 ; 868 ; 829 ; 789 ; 766 ; 708 ; 527 ; 516

**Mass** : (EI) 163 ; 151 ; 123 ; 110 ; 109 ; 95 ; 81 ; 79 ; 69 ; 67 ; 55 ; 43 ; 41 ; 39

**Elemental analysis** : Calculated : C=35.30% ; H=5.12% ; S=8.57%  
Found : C=35.08% ; H=5.14% ; S=8.94%

#### 8.2.5.2. Cyclization-fragmentation of 3-halogeno-4-mesyloxy-cyclohexanones **142<sub>x</sub>** and 3,4-dihalogeno-cyclohexanones using potassium hydroxide in wet dimethyl sulfoxide

##### 8.2.5.2.1. Cyclization-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **12** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture (**general procedure K**)

Into a 10 ml round-bottomed necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, was added 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **12** (312 mg, 1 mmol) to a stirred solution of potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 3 ml) and the reaction mixture is stirred at 70 °C. A dark orange coloration appeared and the reaction was monitored by TLC (pentane/ether : 80/20). After 2 h, the reaction was cooled to r.t., hydrolysed to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 147 mg (88%) of *cis*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

##### 8.2.5.2.2. Cyclization-fragmentation of 3,4-dichloro-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **162** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture

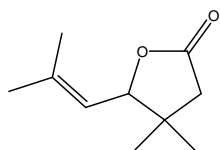
Using general procedure K, 3,4-dichloro-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **162** (223 mg, 1 mmol) reacts with potassium hydroxide (336 mg, 6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 3 ml) at 70 °C to furnish, after 4 h, 108 mg (64%) of *cis*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.2.3. Cyclization-fragmentation of 3-chloro-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Cl</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C

Using general procedure K, 3-chloro-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Cl</sub>** (28.3 mg, 0.1 mmol) reacts with potassium hydroxide (34 mg, 0.6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1 ml) at 70 °C to furnish, after 6 h, 108 mg (63%) of *cis*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.2.4. Cyclization-fragmentation of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Br</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C

Using general procedure K, 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Br</sub>** (164 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium hydroxide (168 mg, 3 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1.75 ml) at 70 °C to furnish, after 1 h, 66 mg (79%) of *cis*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2b** and 4,4-dimethyl-5-(2-methyl-propenyl)-dihydro-furan-2-one **163** in a 33/67 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.



**163**

**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 60/40) : R<sub>f</sub> = 0.27

**GC** (program D) : R<sub>t</sub> = 5.56 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 5.22 (dt, *J*<sub>1</sub> = 9.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.0 Hz, 1H) ; 4.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H) ; 2.43 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H) ; 2.35 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H) ; 1.81 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H) ; 1.73 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H) ; 1.13 (s, 3H) ; 1.02 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 176.5 ; 145.1 ; 118.3 ; 85.3 ; 44.5 ; 40.6 ; 26.1 ; 25.1 ; 21.8 ; 18.4

**IR** (film) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2967 ; 2932 ; 2874 ; 1761 ; 1751 ; 1467 ; 1456 ; 1419 ; 1321 ; 1287 ; 1254 ; 1235 ; 1198 ; 1155 ; 1021 ; 993 ; 972 ; 928

**Mass** : (EI) 168 (M<sup>+</sup>) ; 153 ; 123 ; 109 ; 85 ; 83 ; 81 ; 69 ; 56 ; 41 ; 32 ; 28

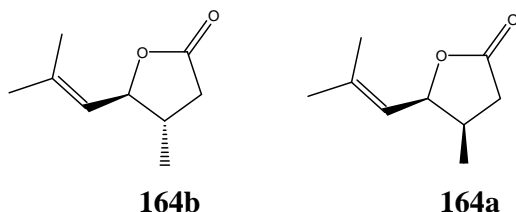
**Mass** : (HMRS) : found M<sup>+</sup>, 168.114951 ; C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> requires M, 168.115030.

8.2.5.2.5. Cyclization-fragmentation of 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>I</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C

Using general procedure K, 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142i** (37.4 mg, 0.1 mmol) reacts with potassium hydroxide (34 mg, 0.6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1 ml) at 70 °C to furnish, after 1 h, 12.0 mg (71%) of *cis*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2b** and 4,4-dimethyl-5-(2-methyl-propenyl)-dihydro-furan-2-one **163** in a 7/93 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.2.5.1. Cyclization-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2,5-trimethyl-cyclohexanone (*syn/anti* 82/18) **118a** and **118b** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture

Using general procedure K, 3,4-dibromo-2,2,5-trimethyl-cyclohexanone (*syn/anti* 82/18, 149 mg, 0.5 mmol) **118a** and **118b** reacts with potassium hydroxide (168 mg, 3 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 2 ml) at 70 °C to furnish, after 0.5 h, 48 mg (62%) of a mixture of *trans*- and *cis*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119b** and **119a** in a 3/97 ratio respectively and 18 mg (24%) of a mixture of *trans*- and *cis*-4-methyl-5-(2-methyl-propenyl)-dihydro-furan-2-one **164b** and **164a** in a 85/15 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 60/40) :  $R_f = 0.27$

**GC** (program D) :  $R_t = 5.56$  min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta = 5.22$  (dt,  $J_1 = 9.0$  Hz,  $J_2 = 1.0$  Hz, 1H) ; 4.82 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H) ; 2.43 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H) ; 2.35 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H) ; 1.81 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H) ; 1.73 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H) ; 1.13 (s, 3H) ; 1.02 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta = 176.5$  ; 145.1 ; 118.3 ; 85.3 ; 44.5 ; 40.6 ; 26.1 ; 25.1 ; 21.8 ; 18.4

**IR** (film) :  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2967 ; 2932 ; 2874 ; 1761 ; 1751 ; 1467 ; 1456 ; 1419 ; 1321 ; 1287 ; 1254 ; 1235 ; 1198 ; 1155 ; 1021 ; 993 ; 972 ; 928

**Mass** : (EI) 168 ( $M^+$ ) ; 153 ; 123 ; 109 ; 85 ; 83 ; 81 ; 69 ; 56 ; 41 ; 32 ; 28

**Mass** : (HMRS) : found  $M^+$ , 168.114951 ;  $C_{10}H_{16}O_2$  requires  $M$ , 168.115030.

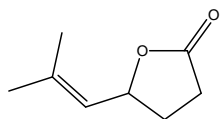
8.2.5.2.6. Cyclization-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2,anti-5-trimethyl-cyclohexanone **118b** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture

Using general procedure K, 3,4-dibromo-2,2,anti-5-trimethyl-cyclohexanone **118b** (149 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium hydroxide (168 mg, 3 mmol) in a mixture of

dimethyl sulfoxide and water (4-1, 2 ml) at 70 °C to furnish, after 0.5 h, 24 mg (31%) of a mixture of *trans*- and *cis*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119b** and **119a** in a 89/11 ratio respectively and 42 mg (55%) of a mixture of *trans*- and *cis*-4-methyl-5-(2-methyl-propenyl)-dihydro-furan-2-one **164b** and **164a** in a 86/14 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.2.7. Cyclization-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2-dimethyl-cyclohexanone **118c** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at 70 °C.

Into a 10 ml round-bottomed necked flask equipped with a reflux condenser under Ar, was added at room temperature 3,4-dibromo-2,2-dimethyl-cyclohexanone **118c** (142 mg, 0.5 mmol) to a stirred solution of potassium hydroxide (168 mg, 3 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1 ml). The reaction mixture was then stirred at 70 °C. After 3 h, the reaction was cooled to r.t., the reaction mixture was poured into a 25 ml Erlenmeyer flask containing ether (10 ml) and ice (4 ml), acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) and stirred overnight (cyclization of allylic alcohol). The reaction mixture was then extracted with ether (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 50/50) to furnish 50 mg (71%) of a mixture of didesmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **164c** and 5-(2-methyl-propenyl)-dihydro-furan-2-one **164c** in a 12/88 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.



**164c**

**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 60/40) : R<sub>f</sub> = 0.21

**GC** (program D) : R<sub>t</sub> = 4.71 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 5.26-5.16 (m, 2H) ; 2.58-2.53 (m, 2H) ; 2.38 (mult, 1H) ; 1.92 (mult, 1H) ; 1.78 (s, 3H) ; 1.74 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 177.4 ; 140.0 ; 122.9 ; 77.8 ; 29.8 ; 29.4 ; 29.3 ; 18.5

**IR** (film) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 2976 ; 2935 ; 1770 ; 1678 ; 1451 ; 1424 ; 1380 ; 1328 ; 1293 ; 1218 ; 1179 ; 1130 ; 1057 ; 1007 ; 977 ; 915 ; 878 ; 833 ; 801

Product described in the literature.<sup>95</sup>

8.2.5.2.8. Cyclization-fragmentation of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142Br** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at room temperature

Using general procedure K, 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142Br** (164 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium hydroxide (168 mg, 3 mmol) in a mixture of

dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1.5 ml) at r.t. to furnish, after 3 h, 85 mg of crude product.  $^1\text{H}$  NMR analysis showed a mixture of *cis*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2b** and 4,4-dimethyl-5-(2-methyl-propenyl)-dihydro-furan-2-one **163** in a 10/90 ratio respectively.

8.2.5.2.9. Cyclization-fragmentation of 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>I</sub>** using potassium hydroxide in DMSO/water (4-1) mixture at room temperature

Using general procedure D, 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>I</sub>** (37.4 mg, 0.1 mmol) reacts with potassium hydroxide (34 mg, 0.6 mmol) in a mixture of dimethyl sulfoxide and water (4-1, 1 ml) at r.t. to furnish, after 2 h, 27 mg of crude product.  $^1\text{H}$  NMR analysis showed a mixture of *cis*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2b** and 4,4-dimethyl-5-(2-methyl-propenyl)-dihydro-furan-2-one **163** in a 5/95 ratio respectively.

8.2.5.3. Cyclization-fragmentation of 3-halogeno-4-mesyloxy-cyclohexanones **142<sub>X</sub>** and 3,4-dihalogeno-cyclohexanones using "Gassman reagent"

8.2.5.3.1. Cyclisation-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **12** using "Gassman reagent" in dry THF (**general procedure L**)

Into a 25 ml round-bottomed two-necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) in dry THF (8 ml) was added water (42 mg, 2.3 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, a solution of 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **12** (312 mg, 1 mmol) in dry THF (4 ml) was added drop wise. The reaction was monitored by TLC (pentane/ether : 80/20). After 0.4 h at r.t., ice (10 ml) was added, the reaction mixture acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 60/40) to furnish 158 mg (94%) of *cis*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.3.2. Cyclisation-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **12** using "Gassman reagent" in dry DMSO (**general procedure M**)

Into a 10 ml round-bottomed necked flask under Ar, to a stirred solution of freshly sublimed potassium *tert*-butoxide (852 mg, 7.6 mmol) in dry DMSO (4 ml) was added water (42 mg, 2.3 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. After 10 minutes, 3,4-dibromo-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **12** (312 mg, 1 mmol) was added in one portion. A dark orange coloration appeared and the reaction was monitored by TLC (pentane/ether : 80/20). After 0.5 h at r.t., the reaction mixture was poured into a 25 ml Erlenmeyer flask containing ether (15 ml) and ice (4 ml), acidified to pH 2 with aq. HCl (10%) (discoloration) and extracted with ether (4 x 15 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ether : 70/30) to furnish 113 mg (67%) of *cis*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.3.3. Cyclisation-fragmentation of 3-chloro-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Cl</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF



Using general procedure L, 3-chloro-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Cl</sub>** (28.3 mg, 0.1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (85 mg, 0.76 mmol) and water (4.1 mg, 0.23 mmol) in dry THF (1.2 ml) at r.t. to furnish, after 1.5 h, 15.4 mg (90%) of *cis*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.3.4. Cyclisation-fragmentation of 3-chloro-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Cl</sub>** using "Gassman reagent" in dry DMSO

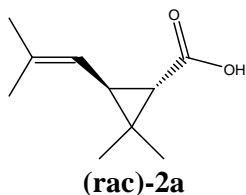
Using general procedure M, 3-chloro-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Cl</sub>** (28.3 mg, 0.1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (85 mg, 0.76 mmol) and water (4.1 mg, 0.23 mmol) in dry DMSO (1 ml) at r.t. to furnish, after 0.5 h, 12.6 mg (75%) of *cis*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2b** as a white solid. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.3.5. Cyclisation-fragmentation of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Br</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure L, 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Br</sub>** (164 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) and water (21 mg, 1.15 mmol) in dry THF (6 ml) at r.t. to furnish, after 0.6 h, 75 mg (89%) of a mixture of *cis*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2b** and 4,4-dimethyl-5-(2-methyl-propenyl)-dihydro-furan-2-one **163** in a 99/1 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.3.6. Cyclisation-fragmentation of 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Br</sub>** using "Gassman reagent" in dry DMSO

Using general procedure M, 3-bromo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>Br</sub>** (164 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) and water (21 mg, 1.15 mmol) in dry DMSO (2 ml) at r.t. to furnish, after 2 h, 64 mg (76%) of a mixture of *cis*- (**rac**)-**2b** and *trans*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2a** in a 83/17 ratio respectively and small amount (5%) of 4,4-dimethyl-5-(2-methyl-propenyl)-dihydro-furan-2-one **163**. Spectral properties were identical with those already reported.



**Aspect** : colorless liquid

**TLC** (pentane/ether : 90/10) : R<sub>f</sub> = 0.18

**GC** (program A) : R<sub>t</sub> = 8.52 min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 11.42 (broad, 1H) ; 4.90 (dt, *J*<sub>1</sub> = 7.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H) ; 2.10 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.2 Hz, 1H) ; 1.72 (s, 3H) ; 1.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H) ; 1.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H) ; 1.30 (s, 3H) ; 1.15 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 179.2 ; 135.9 ; 120.8 ; 34.5 ; 33.5 ; 29.8 ; 25.5 ; 22.2 ; 20.4 ; 18.4

**IR** (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954 ; 2928 ; 2676 ; 1688 ; 1446 ; 1379 ; 1349 ; 1319 ; 1290 ; 1245 ; 1218 ; 1184 ; 1115 ; 1062 ; 952 ; 857 ; 703

**Mass** : (EI) 168 (M<sup>+</sup>) ; 153 ; 125 ; 123 ; 111 ; 107

Product described in the literature.<sup>94</sup>

8.2.5.3.7. Cyclisation-fragmentation of 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>I</sub>** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure L, 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>I</sub>** (37.4 mg, 0.1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (85 mg, 0.76 mmol) and water (4.1 mg, 0.23 mmol) in dry THF (1.2 ml) at r.t. to furnish, after 1 h, 15.6 mg (93%) of *cis*-(**rac**)-**2b** and *trans*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2a** in a 99/1 ratio respectively and small amount (4%) of 4,4-dimethyl-5-(2-methyl-propenyl)-dihydro-furan-2-one **163**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.3.8. Cyclisation-fragmentation of 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>I</sub>** using "Gassman reagent" in dry DMSO

Using general procedure M, 3-iodo-4-mesyloxy-2,2,5,5-tetramethyl-cyclohexanone **142<sub>I</sub>** (37.4 mg, 0.1 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (85 mg, 0.76 mmol) and water (4.1 mg, 0.23 mmol) in dry DMSO (1 ml) at r.t. to furnish, after 1.5 h, 6.7 mg (41%) of *cis*-(**rac**)-**2b** and *trans*-chrysanthemic acid (**rac**)-**2a** in a 30/70 ratio respectively and small amount (5%) of 4,4-dimethyl-5-(2-methyl-propenyl)-dihydro-furan-2-one **163**. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.3.9. Cyclisation-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2,5-trimethyl-cyclohexanone (*syn/anti* 82/18) **118a** and **118b** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure L, 3,4-dibromo-2,2,5-trimethyl-cyclohexanones (*syn/anti* 82/18, 149 mg, 0.5 mmol) **118a** and **118b** reacts with potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) and water (21 mg, 1.15 mmol) in dry THF (6 ml) at r.t. to furnish, after 0.3 h, 72 mg (94%) of a mixture of *trans*- and *cis*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119b** and **118a** in a 11/89 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.3.10. Cyclisation-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2*anti*-5-trimethyl-cyclohexanone **118b** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure L, 3,4-dibromo-2,2*anti*-5-trimethyl-cyclohexanone **118b** (149 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) and water (21 mg, 1.15 mmol) in dry THF (6 ml) at r.t. to furnish, after 0.5 h, 71 mg (92%) of a mixture of *trans*- and *cis*-desmethyl-*cis*-chrysanthemic **119b** and **118a** acid in a 96/4 ratio respectively. Spectral properties were identical with those already reported.

8.2.5.3.11. Cyclisation-fragmentation of 3,4-dibromo-2,2-dimethyl-cyclohexanone **118c** using "Gassman reagent" in dry THF

Using general procedure L, 3,4-dibromo-2,2-dimethyl-cyclohexanone **118c** (142 mg, 0.5 mmol) reacts with potassium *tert*-butoxide (426 mg, 3.8 mmol) and water (21 mg, 1.15 mmol) in dry THF (6 ml) at r.t. to furnish, after 0.5 h, 60 mg (86%) of didesmethyl-*cis*-chrysanthemic acid **119c**. Spectral properties were identical with those already reported.

## 9. Références bibliographiques

- (1) Katsuda, Y. *Pestic. Sci.* **1999**, 55, 775.
- (2) Staudinger, H. R., L. *Helv. Chim. Acta* **1924**, 7, 177.
- (3) Elliott, M.; Janes, N. F.; Potter, C. *Ann. Rev. Entomol.* **1978**, 23, 443.
- (4) Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, D. A. *Nature* **1974**, 248, 710.
- (5) Elliott, M.; Janes, N. F. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 473.
- (6) Muller, P. *Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 1560.
- (7) Dupire, A.; Raucourt, M. *Seances Acad. Agric. Fr.* **1945**, 29, 470.
- (8) Slade, R. E. *Chem. Ind. (London)* **1945**, 40, 314.
- (9) Brooks, G., T. *Chlorinated Insecticides : Biological and Environmental Aspects*; Third edition ed.; CRC Press inc.: Washington, 1974; Vol. 2.
- (10) Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, D. A.; Stevenson, J. H. *Nature* **1973**, 246, 169.
- (11) Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, D. A. *Nature* **1973**, 244, 456.
- (12) Chamberlain, K.; Matsuo, N.; Aneko, H.; Khambay, B. P. S. in *Chirality in Agrochemicals*; Kurihara, N., Miyamoto, J. Ed.; John Wiley & Sons: New-York, **1998**, p 9.
- (13) Krief, A.; Froidbise, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7637.
- (14) Krief, A.; Froidbise, A. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2005**, 2, 546.
- (15) Matsui, M.; Yoshioka, H.; Yamada, Y.; Sakamoto, H.; Kitahara, T. *Agric. Biol. Chem.* **1965**, 29, 798.
- (16) Matsui, M.; Yoshioka, H.; Sakamoto, H.; Yamada, Y.; Kitahara, T. *Agric. Biol. Chem.* **1967**, 31, 33.
- (17) Campbell, I. G. M.; Harper, S. H. *J. Chem. Soc.* **1945**, 283.
- (18) Martel, J.; *Fr. Patent* 1,580,474, **1969**; *Chem Abstr.* **1970**, 72, 100136.
- (19) Taylor, W. G. *Synthesis* **1980**, 554.
- (20) Kiwus, R.; Schwarz, W.; Rossnagel, I.; Musso, H. *Chem. Ber.* **1987**, 120, 435.
- (21) Siddall, J. B. **1973**; Vol. US Patent 3,728,372; *Chem. Abstr.* **1973**, 79, 31572.
- (22) Krief, A.; Surleraux, D.; Frauenrath, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6157.
- (23) Krief, A.; Surleraux, D.; Dumont, W.; Pasau, P.; Lecomte, P. *Pure and Appl. Chem.* **1990**, 62, 1311.
- (24) Krief, A.; Jeanmart, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6167.
- (25) Krief, A.; Kremer, A. *Synlett* **2007**, 607.
- (26) Simpkins, N. S. *Communication personnelle*, **2001**.
- (27) Krief, A.; Surleraux, D.; Ropson, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 289.
- (28) Nozaki, H.; Yamaguti, Z.; Okada, T.; Noyori, R.; Kawanisi, M. *Tetrahedron* **1967**, 23, 3993.
- (29) Krief, A.; Surleraux, D.; Robson, M. J. *Synlett* **1991**, 276.
- (30) Grob, C. A.; Schiess, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 1.
- (31) Grob, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 535.
- (32) Krief, A.; Surleraux, D. *Synlett* **1991**, 273.
- (33) Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226.
- (34) Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454.
- (35) Stetter, H.; Sandhagen, H. J. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2837.
- (36) Okada, T.; Kamogawa, K.; Kawanisi, M.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 2908.

- (37) Corey, E. J.; Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2677.
- (38) Block, E. *Org. React.* **1984**, 30, 457.
- (39) Corey, E. J.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1979.
- (40) Krief, A.; Lorvelec, G.; Jeanmart, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3871.
- (41) Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.
- (42) Shapiro, R. H. *Org. React.* **1976**, 23, 405.
- (43) Gaoni, Y.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3809.
- (44) Schaltegger, A.; Bigler, P. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1666.
- (45) Friedman, L.; Litle, R. L. *Org. Synth.* **1960**, 40, 93.
- (46) Zeile, K.; Meyer, H. *Chem. Ber.* **1949**, 82, 275.
- (47) d'Angelo, J.; Revial, G.; Azerad, R.; Buisson, D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 40.
- (48) d'Angelo, J.; Revial, G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2103.
- (49) Kreiser, W.; Wiggemann, A.; Krief, A.; Swinnen, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7119.
- (50) Sih, C. J.; Girdaukas, G.; Chen, C.-F.; Wang, Y.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3695.
- (51) Laumen, K.; Schneider, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5875.
- (52) Laumen, K.; Schneider, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2073.
- (53) Jones, J. B.; Sabbioni, G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4565.
- (54) d'Angelo, J.; Revial, G.; Azerad, R.; Buisson, D. 1984; Vol. Eur. Patent, p 0,122,202.
- (55) Krief, A.; Swinnen, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7123.
- (56) Roussel-Uclaf Deltamethrine; Roussel-Uclaf: Romainville **1982**.
- (57) Tessier, J. *Chem. Ind. (London)* **1984**, 199.
- (58) Mandal, A. K.; Borude, D. P.; Armugasamy, R.; Soni, N. R.; Jawalkar, D. G.; Mahajan, S. W.; Ratnam, K. R.; Goghare, A. D. *Tetrahedron* **1986**, 42, 5715.
- (59) Baines, D. A.; Cocker, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 2232.
- (60) Bakshi, D.; Mahindroo, V. K.; Soman, R.; Dev, S. *Tetrahedron* **1989**, 45, 767.
- (61) Corey, E. J.; Jautelat, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3912.
- (62) Krief, A. **1982**; Vol. Fr. Patent 2,491,921; *Chem. Abstr.* **1982**, 97, 91804.
- (63) De Vos, M.-J.; Krief, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4282.
- (64) De Vos, M.-J.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 103.
- (65) Krief, A.; Lecomte, P.; Demoute, J. P.; Dumont, W. *Synthesis* **1990**, 275.
- (66) Martel, J.; Tessier, J.; Demoute, J. P. 1981; Vol. Eur. Patent 0,023,454; *Chem. Abstr.* **1981**, 95, 24788.
- (67) Boyd, D. R.; Hand, M. V.; Sharma, N. D.; Chima, J.; Dalton, H.; Sheldrake, G. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1630.
- (68) Banwell, M. G.; Forman, G. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2565.
- (69) Mulzer, J.; Kappert, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 63.
- (70) Krief, A.; Dumont, W.; Pasau, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1079.
- (71) Krief, A.; Dumont, W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1083.
- (72) Krief, A.; Dumont, W.; Pasau, P.; Lecomte, P. *Tetrahedron* **1989**, 45, 3039.
- (73) Krief, A.; Lecomte, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2695.
- (74) Krief, A.; Dumont, W.; Pasau, P. In *International Congress on Natural Products* 1989; Vol. 4, p 302.
- (75) Meyers, A. I.; Romo, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1745.
- (76) Romo, D.; Romine, J. L.; Midura, W.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4951.
- (77) Doyle, M. P.; Pieters, R. J.; Martin, S. F.; Austin, R. E.; Oalman, C. J.; Muller, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1423.

- (78) Hatch, C. E.; Kondo, K.; Takashima, T.; Dalei, T. 1979; Vol. Eur. Patent 0,003,666; *Chem. Abstr.* **1979**, 92, 215260.
- (79) Greuter, H.; Dingwall, J.; Martin, P.; Bellus, D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2812.
- (80) Martin, P.; Greuter, H.; Bellus, D. *Pestic. Sci.* **1980**, 11, 141.
- (81) Tombo, G. M. R.; Bellus, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1193.
- (82) Adams, D. J.; Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Gill, C. D.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4603.
- (83) Norberg, B.; Wouters, J.; Krief, A.; Kremer, A. *Acta Crystallogr., Sect. C, to be published*.
- (84) Gassman, P. G.; Zalar, F. V. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 3031.
- (85) Gassman, P. G.; Zalar, F. V. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 3251.
- (86) Gassman, P. G.; Lumb, J. T.; Zalar, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 946.
- (87) Haller, A.; Bauer, E. *Compt. Rend.* **1908**, 147, 824.
- (88) Mehta, G.; Venkateswaran, R. V. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1399.
- (89) Gassman, P. G.; Zalar, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3070.
- (90) Swan, G. A. *J. Chem. Soc.* **1948**, 1408.
- (91) Gassman, P. G.; Schenk, W. N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 918.
- (92) Mehta, G.; Ravikrishna, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2655.
- (93) Bosworth, N.; Magnus, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 76.
- (94) Ollevier, T. *Dissertation doctorale, Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix, Namur* **1997**.
- (95) Jeanmart, S. *Dissertation doctorale, Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix, Namur* **2004**.
- (96) Surleraux, D. *Dissertation doctorale, Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix, Namur* **1992**.
- (97) Krief, A.; Jeanmart, S.; Kremer, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9795.
- (98) Krief, A.; Dumont, W.; Kremer, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2398.
- (99) Bertrand, M.; Gil, G.; Junino, A.; Maurin, R. *Tetrahedron* **1985**, 41, 2759.
- (100) Lardon, A.; Reichstein, T. *Helv. Chim. Acta* **1943**, 26, 705.
- (101) Ng, W.; Wege, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6797.
- (102) Theobald, D. W. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1567.
- (103) Stork, G. *Pure and Appl. Chem.* **1975**, 43, 553.
- (104) Dubois, J. E.; Lion, C.; Dugast, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4207.
- (105) Sheshadri, R.; Pegg, W. J.; Israel, M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2596.
- (106) Soai, K.; Yokoyama, S.; Ebihara, K.; Hayasaka, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1690.
- (107) Vadecard, J.; Plaquevent, J.-C.; Duhamel, L.; Duhamel, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 116.
- (108) Vadecard, J.; Plaquevent, J.-C.; Duhamel, L.; Duhamel, P.; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2285.
- (109) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353.
- (110) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414.
- (111) Jew, S.-S.; Yoo, M.-S.; Jeong, B.-S.; Park II, Y.; Park, H.-G. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4245.
- (112) Park, H.-G.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Lee, J.-H.; Park, M.-K.; Lee, Y.-J.; Kim, M.-J.; Jew, S.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3036.
- (113) Lemaire, C.; Gillet, S.; Guillouet, S.; Plenevaux, A.; Aerts, J.; Luxen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2899.
- (114) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6519.

- (115) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228.
- (116) Maruoka, K. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 95.
- (117) Berti, G.; Marsili, A. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2977.
- (118) Tanaka, K.; Shiraishi, R.; Toda, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, *21*, 3069.
- (119) Sakuraba, H.; Kaneko, T.; Nagashima, R. *Kenkyu Hokoku - Kanto Gakuin Daigaku Kogakubu* **1999**, *43*, 35.
- (120) Zefirov, N. S.; Samoshin, V. V.; Zemlyanova, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5133.
- (121) Kupferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2764.
- (122) Hanzlik, R. P. *Org. Synth.* **1977**, *56*, 112.
- (123) Dalton, D. R.; Dutta, V. P.; Jones, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5498.
- (124) Corey, E. J.; Das, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4217.
- (125) Elango, S.; Yan, T.-H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7335.
- (126) Krief, A.; Jeanmart, S.; Kremer, A. *Heterocycles* **2008**, *76*, 1075.
- (127) Terakado, D.; Oriyama, T. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 70.
- (128) Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L. A.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4265.
- (129) Bellucci, G.; Bianchini, R.; Vecchiani, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3355.
- (130) Bazbouz, A.; Christol, H.; Coste, J.; Plenat, F. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2745.
- (131) Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378.
- (132) Naruse, Y.; Esaki, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4747.
- (133) Price, G. D.; Pluth, J. J.; Smith, J. V.; Bennett, J. M.; Patton, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5971.
- (134) Shimizu, M.; Yoshida, A.; Fujisawa, T. *Synlett* **1992**, 204.
- (135) Halazy, S.; Zutterman, F.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4385.
- (136) Einhorn, C.; Luche, J.-L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1368.
- (137) Sabitha, G.; Satheesh Babu, R.; Rajkumar, M.; Reddy, C. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3955.
- (138) Denis, J. N.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1429.
- (139) Sakurai, H.; Sasaki, K.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2329.
- (140) Detty, M. R.; Seidler, M. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1283.
- (141) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.
- (142) Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* **2000**, 1979.
- (143) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136.
- (144) Carless, H. A. J.; Fekarurhobo, G. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 107.
- (145) Majetich, G.; Hicks, R.; Sun, G.; McGill, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2564.
- (146) Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399.
- (147) Krief, A.; Froidbise, A. *Tetrahedron* **2004**, *35*, 7637.
- (148) Krief, A.; Gondal, H.; Kremer, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4753.
- (149) Alvarez, E.; Nunez, M. T.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3429.
- (150) Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Angyal, S. J.; Morisson, G. A. *Conformational Analysis, Interscience, New York* **1965**, p. 102.
- (151) Fürst, A.; Plattner, P. A. *Abstracts of Papers of the 12th International Congress of Pure and Applied Chemistry* **1951**, p. 409.
- (152) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647.
- (153) Itoh, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 159.

- (154) Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39.
- (155) Clarembreau, M.; Cravador, A.; Dumont, W.; Hevesi, L.; Krief, A.; Lucchetti, J.; Van Ende, D. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4793.
- (156) Clark, R. D.; Ellis, J. E.; Heathcock, C. H. *Synth. Comm.* **1973**, 3, 347.
- (157) Swinnen, D. *Dissertation doctorale, Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix, Namur* **1998**.
- (158) Musser, A. K.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3121.
- (159) Jacobson, B. M.; Soteropoulos, P.; Bahadori, S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3247.
- (160) Scharpwinkel, K.; Matull, S.; Scheafer, H. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2497.
- (161) Tanaka, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 233.
- (162) Wang, Z.; Warder, S. E.; Perrier, H.; Grimm, E. L.; Bernstein, M. A.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2931.
- (163) Gaoni, Y. *Tetrahedron* **1972**, 28, 5533.